



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년05월29일
 (11) 등록번호 10-1862448
 (24) 등록일자 2018년05월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 8/36 (2006.01) A61K 31/4412 (2006.01)
 A61K 31/496 (2006.01) A61K 31/522 (2006.01)
 A61K 31/60 (2006.01) A61K 47/10 (2017.01)
 A61K 8/34 (2006.01) A61K 8/37 (2006.01)
 A61K 8/92 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
 A61Q 5/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
 A61K 8/361 (2013.01)
 A61K 31/4412 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7031844
- (22) 출원일자(국제) 2014년04월12일
 심사청구일자 2015년11월05일
- (85) 번역문제출일자 2015년11월05일
- (65) 공개번호 10-2015-0138392
- (43) 공개일자 2015년12월09일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2014/060675
- (87) 국제공개번호 WO 2014/167554
 국제공개일자 2014년10월16일
- (30) 우선권주장
 1103/DEL/2013 2013년04월12일 인도(IN)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO2012177986 A2*
 JP2012530694 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
 바이옴 바이오사이언스 피브이티. 엘티디.
 인도 뉴 델리 110092 파트파르간즈 인터스트리얼
 에어리어 퍼스트 플로어 465 에프.아이.이.
- (72) 발명자
 프라사드, 수드하난드
 인도 뉴델리 110092 파트파르간즈 인터스트리얼
 에어리어 퍼스트 플로어 459 에프.아이.이. 바이
 옴 바이오사이언스 피브이티. 엘티디. 내
 교스, 수마나
 인도 뉴델리 110092 파트파르간즈 인터스트리얼
 에어리어 퍼스트 플로어 459 에프.아이.이. 바이
 옴 바이오사이언스 피브이티. 엘티디. 내
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 성낙훈

전체 청구항 수 : 총 20 항

심사관 : 김정태

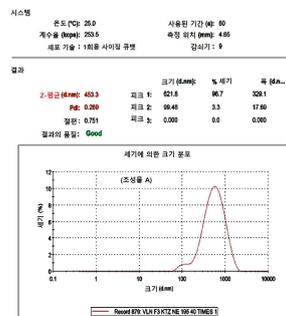
(54) 발명의 명칭 **항균제의 조성물과 제제, 그 공정, 및 세균 감염을 치료하는 방법**

(57) 요약

본 개시는 항균제와 부형제를 포함하는 조성물을 제공하는데, 조성물은 10개를 초과하는 탄소를 갖는 지방산 또는 그 에스테르를 갖지 않는다. 본 개시는 또한 항균제와 부형제를 포함하는 조성물을 제공하는데, 조성물은 C11보다 작은 탄소 사슬을 구비한 적어도 하나의 지방산/에스테르를 갖고, 조성물은 10개를 초과하는 탄소를 갖는

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1a



지방산 또는 그 에스테르를 갖지 않는다. 본 개시의 실시예에서, 조성물은 나노복합체(nanocomposite)로서, 적어도 하나의 성분의 입자 크기는 나노스케일의 범위에 있다. 추가로, 본 개시는 또한 제제(formulation)의 입자 크기 또는 소구체(globule) 크기가 나노스케일 범위에 있는 방식으로 상기 조성물을 제제화(formulating)하는 것에 관한 것이다. 본 개시는 또한 본 개시의 조성물 또는 제제를 사용하여 세균 감염을 치료하는 방법과 함께 상기 조성물 또는 제제를 얻는 공정을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2013.01)

A61K 31/522 (2013.01)

A61K 31/60 (2013.01)

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 8/342 (2013.01)

A61K 8/37 (2013.01)

A61K 8/92 (2013.01)

A61K 9/0014 (2013.01)

A61Q 5/02 (2013.01)

(72) 발명자

차우라이. 수레쉬 라메스랄

인도 뉴델리 110092 파트파르간즈 인더스트리얼 에
어리어 퍼스트 플로어 459 에프.아이.이. 바이옴
바이오사이언스 피브이티. 엘티디. 내

자인. 닐루

인도 뉴델리 110092 파트파르간즈 인더스트리얼 에
어리어 퍼스트 플로어 459 에프.아이.이. 바이옴
바이오사이언스 피브이티. 엘티디. 내

명세서

청구범위

청구항 1

항진균 조성물(anti-fungal composition)로서,

- a) 적어도 하나의 항진균제;
- b) 적어도 하나의 지방산 또는 그 에스테르, 또는 이 모두; 및
- c) 적어도 하나의 부형제를

포함하는 항진균 조성물에 있어서,

상기 지방산 또는 그 에스테르는 프로피온산, 부티르산, 펜타논산(pentanoic acid), 헥사논산(hexanoic acid), 헵타논산(heptanoic acid), 카프릴산, 노나논산(nonanoic acid), 및 카프르산(capric acid)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 11개 미만의 탄소 원자의 탄소 사슬 길이를 갖는 지방산 성분을 포함하고, 상기 조성물은 10개를 초과하는 탄소 원자의 탄소 사슬 길이를 갖는 지방산 성분을 포함하는 지방산 또는 에스테르를 갖지 않으며, 상기 지방산 또는 그 에스테르는 오일 중 일부 또는 독립 지방산 또는 그 에스테르이고, 적어도 하나의 성분의 입자 크기는 나노-스케일 범위에 있는, 항진균 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 나노-스케일 범위에 있는 입자 크기를 갖는 상기 성분은 항진균제인, 항진균 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 조성물은, 제제(formulation)의 입자 크기 또는 소구체(globule) 크기가 1nm 내지 10,000nm 나노스케일 범위에 있는 방식으로 제제화되는, 항진균 조성물.

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 제제는, 크림, 오일, 로션, 세럼(serum), 젤, 샴푸, 매니큐어, 연고, 폼(foam), 스프레이, 컨디셔너, 페이스트, 구강청결제, 세정제, 용액, 패치 또는 에어로졸인, 항진균 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 항진균제는, 전체 조성물 중 0.01 중량% 내지 50 중량% 범위의 농도에 있고; 상기 항진균제는, 피록톤올아민(pirotoneolamine), 시클로피록솔라민(ciclopiroxolamine), 케토코나졸(ketoconazole), 클림바졸(climbazole), 질산 미코나졸(miconazole nitrate), 이트라코나졸(itraconazole), 플루코나졸(fluconazole), 에코나졸(econazole), 테르코나졸(terconazole), 사퍼코나졸(saperconazole), 아몰로핀(amorolfine), 옥시코나졸(oxiconazole), 클로트리마졸(clotrimazole), 루리코나졸(luliconazole), 테르비나핀(terbinafine), 부테나핀(butenafine), 나프티핀(naftifine), 2황화 셀레늄, 살리실산, 황, 타르, 운데칸산(undecanoic acid), 아연 피리티온, 히노키톨(hinokitol), 아르니카 추출물(arnica extract), 호두 껍질 추출물, 차나무 오일, 로즈메리 오일, 자작나무 오일 및 이들의 혼합물로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 항진균 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 부형제는, 지방산 또는 그 에스테르를 갖지 않는 오일을 포함하거나, 또는 11개 미만의 탄소 원자의 탄소 사슬 길이를 갖는 지방산 성분을 포함하는 지방산 또는 그 에스테르를 포함하는, 항진균 조성물.

청구항 7

제 6항에 있어서, 상기 오일은, 파라핀 오일, 실리콘 오일, 테르펜, 지방 알코올, 디부틸아디페이트, 디옥틸아

디페이트, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 세테릴 알코올 및 이들의 혼합물로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 향진균 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서, 11개 미만의 탄소 원자를 갖는 지방산 성분을 포함하는 에스테르는, 프로필렌 글리콜과 지방산의 모노 또는 디 에스테르, 글리세롤과 지방산의 모노 또는 디 또는 트리 에스테르 및 이들의 혼합물로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 향진균 조성물.

청구항 9

제 1항에 있어서, 상기 지방산 또는 그 에스테르는, 전체 조성물 중 0.5 중량% 내지 99 중량% 범위의 농도에 있는, 향진균 조성물.

청구항 10

제 1항에 있어서, 상기 부형제는, 약학 활성제, OTC (일반 의약품) 활성제, 소염제, 피부 침투 개선제, 용매, 에멀션화제, 계면활성제, 증합제, 안정화제, 오일, 첨가제 및 이들의 혼합물로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 향진균 조성물.

청구항 11

제 10항에 있어서, 상기 용매는 C-2 내지 C-6 저 지방족 알코올, C11 미만의 탄소 사슬 길이를 함유하는 저 알킬 아세테이트, 에테르, 카르복시산, 유도체, 지방 알코올 및 이들의 혼합물로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고; 상기 에멀션화제는 스테아레스-2, 스테아레스-21, 폴록사머, 마크로골 세토스테아릴 에테르 20, 세틸 알코올 세테아레스, 세테스(ceteth), 이소세테스, 라우레스, 올레스(oleths), 스테아레스(steareths), 라우라미드(lauramide) DEA, 리놀레아미드(linoleamide) DEA 및 이들의 혼합물로 이루어지는 그룹으로부터 선택되며; 상기 계면활성제는 폴록사머, PEG-2 스테아릴 에테르, PEG-21 스테아릴 에테르, 플루오로닉(Pluoronic) F127 (폴록사머), 폴리옥실 20 세토스테아릴 에테르, 라우릴 에테르 황산 나트륨, 코코 모노에탄올아미드(Coco monoethanolamide), 코카마이드프로필 베타인(Cocamidopropyl betain), 도큐세이트 나트륨(Sodium docusate), 라우릴 황산 암모늄 및 이들의 혼합물로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고; 상기 첨가제는 증점제(thickeners), 산화방지제, 향수 또는 방향제, 정유(essential oils), pH 조절제, 허브 추출물, 보존제, 헤어 컨디셔닝 물질, 모발 관리 보조제, 피부 관리 보조제, 연화제(emollient), 염료, 보습제(moisturizers), 비타민, 스프링고세릴(sphingoceryls), 자외선 차단제(sunscreens), 공통 계면활성제(co-surfactants), 포밍제(foaming agents), 공통 에멀션화제(co-emulsifiers), 점도 조절제, 현탁화제(suspending agents), 약효 증가제(potentiating agents), 광택제(pearlizing agents), 감열제(cooling agents), 이온 강도 조절제(ionic strength modifiers), 피부 영양제, 주름방지제, 빛과 먼지 차단제 및 이들의 혼합물로 이루어지는 베이스 오일(base oil) 또는 피부 관리 약품 또는 이 모두와 용해성이 있는 유용성(oil soluble) 증합제 및 이들의 혼합물로 이루어지는 그룹으로부터 선택되는, 향진균 조성물.

청구항 12

제 1항에 있어서, 상기 부형제는, 전체 조성물 중 0.5 중량% 내지 99.90 중량% 범위의 농도에 있는, 향진균 조성물.

청구항 13

제 1항에 기재된 향진균 조성물을 얻는 공정으로서, 상기 공정은,

적어도 하나의 성분이 나노스케일 범위의 입자 크기를 갖는 방식으로, 선택적으로 적어도 하나의 지방산 또는 그 에스테르와 함께, 적어도 하나의 향진균제를 적어도 하나의 부형제와 혼합하는 단계를 포함하고, 상기 조성물은 10개를 초과하는 탄소 원자의 탄소 사슬 길이를 갖는 지방산 성분을 포함하는 지방산 또는 에스테르를 갖지 않는, 공정.

청구항 14

제 13항에 있어서, 상기 성분은 혼합(combining) 전 나노화(nanotization)를 거치거나, 또는 상기 혼합은 나노스케일 범위의 입자 크기를 갖는 적어도 하나의 성분을 갖는 조성물을 얻기 위해 균질화(homogenization)를 거

치며; 상기 혼합의 상기 균질화는 조성물을 얻는 공정 동안 나노 스케일 입자의 원위치 생성(in-situ generation)을 일으키는, 공정.

청구항 15

제 14항에 있어서, 상기 나노화는,

- a) 현탁액을 얻기 위해 교반 하에 상기 적어도 하나의 성분을 계면활성제와 혼합하는 단계와,
- b) 생성된 현탁액을 균질기를 통해 고압으로 통과시키고 출력 분산액(output dispersion)을 수거하는 단계와,
- c) 적절한 크기로 만들어진 나노화 입자를 갖는 나노 분산액을 얻기 위해 상기 분산액을 재순환하는 단계를 포함하는 공정에 의해 실행되는, 공정.

청구항 16

제 13항에 있어서, 상기 나노스케일 범위의 입자 크기를 갖는 상기 성분은 항진균제인, 공정.

청구항 17

진균성 감염이 된 것으로 의심되거나 진균성 감염이 된 피험자를 치료하는 방법으로서,

상기 방법은 상기 피험자에게 제 1항에 기재된 항진균 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 상기 피험자는 인간을 제외하는, 방법.

청구항 18

제 17항에 있어서, 상기 진균성 감염은, 말라세지아 종, 적색 백선균(*Trychophyton rubrum*), 모창 백선균(*Trychophyton mentagrophytes*), 소포자균 종(*Microsporum species*), 표피사상균 종(*Epidermophyton species*), 칸디다 알비칸스, 비피부사상균성 사상균(nondermatophyte molds) 및 이들의 조합으로 이루어지는 그룹으로부터 선택된 균류에 의해 일어나고; 상기 피험자는 인간을 제외하는 포유동물인, 방법.

청구항 19

제 17항에 있어서, 상기 조성물의 투여는, 경구(oral), 국소, 피부, 점막, 구강(buccal), 잇몸(gum) 및 이들의 조합으로 이루어지는 그룹으로부터 선택된 경로에 의한, 방법.

청구항 20

진균성 감염을 치료하는 키트(kit)로서,

상기 키트는, 항진균제, 지방산 또는 11개 미만의 탄소 원자의 탄소 사슬 길이를 갖는 지방산 성분을 포함하는 지방산 또는 에스테르, 부형제 및 이들의 혼합물로 이루어지는 그룹으로부터 선택된 성분을, 사용 설명서와 함께 포함하는, 키트.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시는 항균제와 부형제를 포함하는 조성물을 제공하는데, 조성물은 10개를 초과하는 탄소를 갖는 지방산 또는 그 에스테르를 갖지 않는다. 본 개시는 또한 항균제와 부형제를 포함하는 조성물을 제공하는데, 조성물은 C11보다 작은 탄소 사슬을 구비한 적어도 하나의 지방산/에스테르를 갖고, 조성물은 10개를 초과하는 탄소를 갖는 지방산 또는 그 에스테르를 갖지 않는다. 본 개시의 실시예에서, 조성물은 나노복합체(nanocomposite)로서, 적어도 하나의 성분의 입자 크기는 나노스케일의 범위에 있다. 추가로, 본 개시는 또한 제제(formulation)의 입자 크기 또는 소구체(globule) 크기가 나노스케일 범위에 있는 방식으로 상기 조성물을 제제화(formulating)하는 것에 관한 것이다. 본 개시는 또한 본 개시의 조성물 또는 제제를 사용하여 세균 감염을 치료하는 방법과 함께 상기 조성물 또는 제제를 얻는 공정을 제공한다.

배경 기술

[0002] 피부의 진균성 감염은 '진균증(mycoses)'이라고도 알려져 있다. 이는 흔하고 대체로 경증이다. 그러나, 병에 걸리거나 면역 억제 상태의 개인에게서는, 균류는 때로 심각한 질병을 일으킬 수 있다. 인간에게서 진균성 감염은 표면상의, 즉, 피부 표면에서부터 대단히 침습성인 유형의 또는 파종성(disseminated) 감염에까지 이른다.

[0003] 대체로, 표재성 진균 감염(피부 진균증(cutaneous mycosis)으로도 알려진)은 피부, 손톱, 및 털의 외부 층에 영향을 줄 수 있다. 표재성 진균 감염을 일으키는 균류의 주요 그룹은, 피부사상균(dermatophytes){백선(tinea)}, 효모균(yeast), 예를 들어, 칸디다(candida), 말라세지아(malassezia), 사모(piedra) 등 및 곰팡이류(mould)이다. 이러한 감염은, 비듬/지루성 피부염(seborrheic dermatitis)(D/SD), 백선(ringworm), 조갑진균증(onychomycosis), 간찰진(intertrigo), 및 그 중에서도 특히 건선(psoriasis)의 감염을 포함한다.

[0004] 지루성 피부염은, 두피, 눈썹, 비순 주름(nasolabial creases), 입술, 귀, 흉골 부위, 겨드랑이, 유방 밑 주름(submammary folds), 배꼽, 사타구니, 및 둔부 주름(gluteal crease) 상에 비늘 모양의, 가려운, 적색 피부를 일으키는 흔한, 만성적, 표재성 피부 질환이다. 이 질병은 여러 모양, 크기, 및 피부 조직을 특징으로 하고, 흔히 껍질과 비슷한 황색을 띠며, 가려움이 동반된다. 지루성 피부염은 난치성 비듬의 주된 원인 중 하나이고 모든 연령 그룹에서 발생한다. 이 병은 피부에 존재하는 피지 낭포(sebaceous cyst)에 일차적으로 영향을 미친다.

[0005] 현재, 말라세지아 속(genus)의 균류는 비듬을 일으키는 가장 확실한 원인인 것으로 생각된다 {Dawson T.L., *J. Invest. Dermatol.Symp. Proc.* (2007), 12:1519}. 대부분 경우의 지루성 피부염은 효모균 말라세지아의 증식에 대한 염증성 반응을 수반한다. 이러한 균류는 생체의 성장을 위해 외부 지질에 크게 의존한다 {Chen T.A. and Hill P.V., *Vet Dermatol*, (2005), 16:4}. 추가로, 지방산을 합성할 수 없는 능력은 호스트 지질의 사용을 촉진하기 위한 다중 분비 리파아제(multiple secreted lipases)의 존재에 의하여 제공될 수 있다. 그 결과, 이러한 균류는 이러한 리파아제를 통해 피지(sebum)에 존재하는 트리글리세라이드를 물질대사하여 지질 부성생물을 생성한다.

[0006] 진균성 감염의 가장 흔한 치료는 두피 상에서 말라세지아의 정도를 감소시키는 항진균제의 국소 도포이다. 두피를 깨끗하게 유지하는 것은 지루성 피부염으로 고통받는 사람들을 위해 필수적이다. 따라서, 효과적인 비듬방지 샴푸의 사용은 이러한 병을 예방하는 중요한 방식이다.

[0007] 전형적으로, 항진균제는 샴푸의 일 성분으로 또는 이와 다른 모발 관리 조성물로 두피에 도포된다. 이러한 샴푸

제제의 불리한 점은, 정상적인 사용 중에는 항진균제가 그 최대 치료 효과를 이루도록 하는데 충분한 시간 동안 제제가 두피에 남아있지 않다는 것이다 {Ralph M.Trueb, *JDDG*, (2007), 5:356}. 이러한 것은, 예를 들어, 샤워 또는 목욕시, 그리고 물로 행구어낸 직후 도포되도록 제작되어 있다. 전형적으로, 이러한 샴푸에 대한 도포 설명서는 제제가 3~5분 후에 제거될 것을 제안한다.

[0008] 항진균제 중 하나인 케토코나졸(ketoconazole)은 가장 강력한 것 중의 하나로 비듬방지 샴푸에 널리 사용된다. 그러나, 샴푸의 노출 시간이 제한되고, 이 때문에 효능이 떨어지고 재발율이 높다.

[0009] 과거에는, 지방산과 그 유도체(예를 들어, 메틸화 및 히드록시 지방산)가 세포막을 타깃으로 하여 막 유동성을 증가시키기 때문에 항세균성 및 항진균성 활성을 갖는 것으로 알려져 있음을 발견하였다 (Douglas and Marshall and, "Antimicrobials in Food", 3rd edition, CRC Press 2005 Pg. no. 327~360).

[0010] 다른 검토에 대한 문맥에서, 석고상 소포자균(*Microsporum gypseum*) 상의 펠라곤산과 카프르산은 생체의 세포 배양에서 시험할 때 효과적인 것으로 밝혀졌다 (Chandeganip our and Haims, "Mycoses", 2001, Volume 44, Issue 3~4, pages 109~112). 카프르산(C10 포화 중간 사슬 지방산) 글리세리드의 모노에스테르에 노출시 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)에 관하여 유사한 보고서가 발견되었다 (Bergsson *et al.*, Antimicrobial agents and Chemotherapy, 2001, Vol 45 pg. no. 3209~3212).

[0011] 미국 특허 출원 2010/0016271은 양이온성 계면활성제, 트리글리세리드 오일, 및 비듬방지제를 포함하는 헤어 컨디셔닝 조성물을 개시한다. 이러한 조성물은 글리세롤의 지방산 에스테르인 트리글리세리드 오일을 함유하고, 이에 따라 영양제로 작용하고 균류의 성장을 돕는다. 이러한 조성물은 8 내지 30개 탄소 원자의 탄소 사슬을 갖는 10% 이하의 지방 물질을 함유한다.

[0012] 미국 특허 제 5,624,666호는 음이온성 계면활성제, 양이온성 중합체, 및 비듬방지제로서 아연 피리티온(zinc pyrithione)을 함유하는 샴푸 조성물을 기술한다. 이것은 실리콘 유체와 같은 컨디셔닝제가 그 안의 조성물과 선택적으로 결합될 수 있음을 기술한다. 헤드 & 쇼울더스® 덴드러프 샴푸 플러스 컨디셔너는 모발에 샴푸의 도포시 비듬방지와 컨디셔닝 이득 모두를 제공하는 판매 제품의 한 가지 예이다. 샴푸의 노출 시간은 효과적인 항진균 활성에 필요한 시간 미만으로, 재발율이 높다.

[0013] 미국 특허 제 7,547,752호는 비듬과 두피 가려움의 예방 또는 치료를 위한 컨쥬게이티드(conjugated) 리놀레산과 비듬방지제의 상승작용 조합에 관한 것이다.

[0014] 유럽 특허 제 1923043A1호는 컨디셔닝으로 비듬을 치료 또는 예방하기 위해 계면활성제, 실록산, 천연 및 친유성 유성 성분 및 그 유도체를 구비한 양이온성 컨디셔닝제와 비듬방지제를 개시한다.

[0015] 유럽 특허 제 0116439호는 비듬을 감소시키고 모발 성장을 촉진하는 페트로셀린 및 리놀레산과 같은 지방산과 포화 및 불포화 유도체를 개시한다.

[0016] 특정한 작용을 갖는 것과는 별도로, 헤어 오일, 스타일링 젤, 샴푸 등과 같이 비듬을 치료하기 위한 상업용으로 이용 가능한 제제는 대체로 C10 초과 탄소 사슬의 진균성 지방산 또는 그 에스테르를 필수 성분으로 또한 함유한다. 이러한 지방산/에스테르는 사실상 지방산 신타아제(synthase)가 부족한 균류(예를 들어, 말라세지아 종)를 위한 영양분으로 작용하고, 이에 따라 이들의 성장을 지원한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0017] 따라서, 비듬방지 효능을 포함하여, 향상된 세정과 최적의 결과를 제공하는 항세균성, 항바이러스성 또는 항진균성 약품을 포함하는 항균 조성물에 대한 필요성이 남아있다. 본 개시는, 항균제를 갖고 세균 영양분을 갖지 않는 국소 조성물 또는 제제를 제공하여 이러한 필요성을 다룬다.

과제의 해결 수단

[0018] 따라서, 본 개시는, a) 적어도 하나의 항균제, b) 선택적으로 적어도 하나의 오일, 또는 지방산 또는 그 에스테르, 또는 이 모두, 및 c) 적어도 하나의 부형제를 포함하는 항균 조성물에 관한 것으로, 상기 지방산 또는 그 에스테르는 11개 미만의 탄소 원자를 갖고, 조성물은 10개를 초과하는 탄소 원자를 갖는 지방산 또는 그 에스테르를 갖지 않으며, 적어도 하나의 성분의 입자 크기는 나노스케일 범위에 있고; 상기와 같은 항균 조성물을 얻

는 공정에 관한 것으로, 상기 공정은, 선택적으로 적어도 하나의 오일, 또는 지방산 또는 그 에스테르, 또는 모두와 함께, 적어도 하나의 성분이 나노스케일 범위의 입자 크기를 갖는 방식으로, 적어도 하나의 항균제를 적어도 하나의 부형제와 혼합하는 단계를 포함하고, 조성물은 10개를 초과하는 탄소 원자를 갖는 지방산 또는 에스테르를 갖지 않으며; 세균 감염이 된 것으로 의심되거나 세균 감염이 된 피험자를 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 피험자에게 상기와 같은 항균 조성물을 투여하는 단계를 포함하고; 세균 감염을 치료하는데 사용하기 위한 상기와 같은 항균 조성물에 관한 것이고; 세균 감염을 치료하는 키트(kit)에 관한 것으로, 상기 키트는, 항균제, 오일, 11개 미만의 탄소 원자를 갖는 지방산 또는 그 에스테르, 및 부형제 또는 그 임의의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택된 성분을, 사용 설명서와 함께 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0019]

개시 내용이 용이하게 이해되고 실제 실행될 수 있도록, 첨부한 도면에 관하여 도시된 바와 같이 예시적인 실시예에 이제 참조가 이루어질 것이다. 도면은 아래 상세한 설명과 함께 통합되고 명세서의 부분을 이루며, 실시예를 추가 예시하도록 작용하고, 본 개시에 따라, 여러 원리와 이점을 설명한다:

도 1: 도 1a는 말번 제타사이저(Malvern Zetasizer)를 사용하여 분석된 케토코나졸 에멀션 젤(조성물 A)의 소구체 크기를 도시한다. 도 1b는 조성물 A의 투과 전자 현미경 영상(transmission electron microscope image)(TEM)을 도시한다. 도 1c는 주사 전자 현미경 영상(scanning electron microscope image)(SEM)을 도시한다.

도 2: 피부 상에서 각각 3시간 및 6시간의 잔류 시간 동안 판매용 크림(비-나노)과 조성물 A로부터 돼지의 귀 피부에서 약물 침착(drug deposition) 백분율의 대표적인 막대 다이어그램을 도시한다.

도 3: 3시간 및 6시간의 잔류 시간 후에 판매용 크림(비-나노)과 조성물 A로부터 돼지의 귀 피부에 침착된 케토코나졸의 억제 영역(zone of inhibition)(ZOI)을 도시한다.

도 4: 도 4a는 제타사이저를 사용하여 헤어 크림 제제의 조성물 B1의 크림 방울 크기 분포를 도시한다. 도 4b는 헤어 크림 제제의 조성물 B2의 크림 방울 크기 분포를 도시한다.

도 5: 도 5a는 제타사이저를 사용하여 헤어 젤 제제의 조성물 C1의 크림 방울 크기 분포를 도시한다. 도 5b는 DLS를 사용하여 헤어 젤 제제의 조성물 C2의 크림 방울 크기 분포를 도시한다.

도 6: 아연 피리티온 나노입자(분산액 1)의 주사 전자 현미경(SEM) 및 고해상도 투과 전자 현미경(HR-TEM) 영상에 의해 제타사이저 및 형태학 & 입자 크기를 사용하여 크기 분포 데이터를 도시한다.

도 7: 아연 피리티온 나노입자(분산액 2)의 주사 전자 현미경(SEM) 및 고해상도 투과 전자 현미경(HR-TEM) 영상에 의해 제타사이저 및 형태학 & 입자 크기를 사용하여 크기 분포 데이터를 도시한다.

도 8: 말라세지아 푸르푸르(*M. furfur*) 상에서 억제 영역의 데이터를 사용하여 작성된, 본 개시의 ZPT 나노입자 및 마이크로 입자(상업용 ZPT 분말)의 투여량 반응 곡선(로그 트렌드 라인(Log Trend lines))을 도시한다.

도 9: 도 9a는 말라세지아 푸르푸르(*M. furfur*) 상에 서로 다른 농도의 캡멀(Capmul) 908-P(0%, 3%, 5%, 9%)를 갖는 ZPT 분말(10 μ g/ml)의 타임-킬(time-kill)을 도시한다. 도 9b는 말라세지아 푸르푸르 상에 서로 다른 농도의 캡멀 908-P(0%, 3%, 5%, 9%)를 갖는 ZPT 분말(50 μ g/ml)의 타임-킬을 도시한다.

도 10: 4cm²의 방금 절제된 돼지의 귀 피부에 10mg의 각 제제를 도포한 후 서로 다른 시점에서 진균성 억제 비율을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020]

본 개시는 여러 변형 및 대안적 형태가 가능하지만, 그 특정한 양상은 예와 도면에 의해 도시되었고 아래에 상세하게 설명될 것이다. 그러나, 개시된 특별한 형태에 본 개시를 제한하는 것으로 의도되지 않고, 이와 반대로, 의도하는 바는, 첨부된 청구항에 의해 한정된 바와 같이 본 개시의 사상과 범위 내에 속하는 모든 변형, 등가물, 및 대안을 포함하는 것임을 이해해야 한다.

[0021]

본 개시에서는, 본 명세서에서 설명의 이점을 갖는 이 기술 분야의 당업자에게는 용이하게 명백할 상세 내용을 구비한 본 개시를 불명료하게 하지 않도록 하기 위해, 본 개시의 양상을 이해하는데 적합한 특정 상세 내용만을 나타내기 위해 언급된 예에 대해서 참조가 이루어진다.

- [0022] 본 개시의 양상의 다음 상세한 설명에서, 그 부분을 형성하고, 본 개시가 실행될 수 있는 예시 특정 양상에 의해 도시된 첨부한 도면 및 그래프에 대해 참조가 이루어진다. 이 기술 분야의 당업자가 본 개시를 실행할 수 있도록 하기 위해 양상은 충분히 상세하게 기술되고, 다른 양상이 사용될 수 있으며 본 개시의 범위에서 벗어나지 않으면서 변화가 이루어질 수 있음을 이해해야 한다.
- [0023] 본 개시는,
- [0024] a) 적어도 하나의 항균제,
- [0025] b) 선택적으로 적어도 하나의 오일, 또는 지방산 또는 그 에스테르, 또는 이 모두, 및
- [0026] c) 적어도 하나의 부형제를
- [0027] 포함하는 항균 조성물에 관한 것으로,
- [0028] 상기 지방산 또는 그 에스테르는 11개 미만의 탄소 원자를 갖고, 조성물은 10개를 초과하는 탄소 원자를 갖는 지방산 또는 그 에스테르를 갖지 않으며, 적어도 하나의 성분의 입자 크기는 나노스케일 범위에 있다.
- [0029] 본 개시의 일 실시예에서, 나노스케일 범위의 입자 크기를 갖는 성분은 항균제이다.
- [0030] 본 개시의 다른 실시예에서, 성분은, 제제의 입자 크기 또는 소구체 크기가 약 1nm 내지 약 10,000nm 나노스케일 범위, 바람직하게는 약 10nm 내지 약 1000nm 범위에 있는 방식으로 제제화된다.
- [0031] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 제제는, 크림, 오일, 로션, 세럼(serum), 젤, 샴푸, 매니큐어, 연고, 폼(foam), 스프레이, 컨디셔너, 페이스트, 구강청결제, 세정제, 용액, 패치 또는 에어로졸이다.
- [0032] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 항균제는, 전체 조성물 중 약 0.01 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 농도에 있고; 바람직하게는 전체 조성물 중 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 농도에 있으며; 더 바람직하게는 전체 조성물 중 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량% 범위의 농도에 있다.
- [0033] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 항균제는, 항진균제, 항세균제, 및 항바이러스제 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택된다.
- [0034] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 항진균제는, 피록톤올아민(piroctoneolamine), 시클로피록솔라민(ciclopiroxolamine), 케토코나졸(ketoconazole), 클림바졸(climbazole), 질산 미코나졸(miconazole nitrate), 이트라코나졸(itraconazole), 플루코나졸(fluconazole), 에코나졸(econazole), 테르코나졸(terconazole), 사퍼코나졸(saperconazole), 아몰로핀(amorolfine), 옥시코나졸(oxiconazole), 클로트리마졸(clotrimazole), 루리코나졸(luliconazole), 테르비나핀(terbinafine), 부테나핀(butenafine), 나프티핀(naftifine), 2황화 셀레늄, 살리실산, 황, 타르, 운데칸산(undecanoic acid), 아연 피리티온, 히노키톨(hinokitol), 아르니카 추출물(arnica extract), 호두 껍질 추출물, 차나무 오일, 로즈메리 오일, 및 자작나무 오일 또는 그 임의의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택된다.
- [0035] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 항세균제는, 매크로라이드(macrolides), 케톨라이드(ketolides), 베타 락탐(beta lactams), 모노락탐(monolactams), 퀴놀론(quinolones), 설펜아미드, 설펜탈리딘(sulphathalidine), 아미노글리코시드(aminoglycosides), 테트라사이클린(tetracyclines), 리파마이신(rifamycins), 글리코펩티드(glycopeptides), 스트렙토그램민(streptogramins), 옥사졸리디논(oxazolidinones), 폴리믹신(polymyxin), 콜리스틴(colistin), 콜리마이신(colymycin), 트리메소프림(trimethoprim), 바시트라신(bacitracin), 트리클로산, 베시플록사신(besifloxacin), 플루리플록사신(plurifloxacin), 오니다졸(ornidazole), 세파로틴(cephalothin), 세폭시틴(cefodoxitin) 및 포스포노마이신(phosphonomycin) 또는 그 임의의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택된다.
- [0036] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 항바이러스제는, 아실로비어(Acylovir), 이미퀴모드(Imiquimod), 도코사놀(Docosanol), 펜시클로비어(Penciclovir), 포도필린(Podophyllin), 포도필록스(Podofilox), 아시클로비어(Aciclovir), 아데포비어(Adefovir), 아만타딘(Amantadine), 암프레나비어(Amprenavir), 아비돌(Arbidol), 아타자나비어(Atazanavir), 발라비어(Balavir), 보셉레비어에르텟(Boceprevirertet), 시도포비어(Cidofovir), 콤비비어(Combivir), 다루나비어(Darunavir), 델라비어딘(Delavirdine), 디나노신(Didanosine), 에독수딘(Edoxudine), 에파비렌즈(Efavirenz), 엠트리시타빈(Emtricitabine), 엔푸비어티드(Enfuvirtide), 엔테카비어(Entecavir), 팜시클로비어(Famciclovir), 포미비어센(Fomivirsen), 포삼프레나비어(Fosamprenavir), 포스카넷(Foscarnet), 포스포넷(Fosfonet), 간시클로비어(Ganciclovir), 이바시타빈(Ibicitabine), 이무노비어

(Imunovir), 이독수리딘(Idoxuridine), 인디나비어(Indinavir), 이노신(Inosine), 인테그라아제 억제제(Integrase inhibitor), 라미부딘(Lamivudine), 로피나비어(Lopinavir), 로비라이드(Loviride), 마라비록(Maraviroc), 모록시딘(Moroxydine), 메티사존(Methisazone), 넬피나비어(Nelfinavir), 네비라핀(Nevirapine), 넥사비어(Nexavir), 뉴클레오시드(Nucleoside) 유사체, 오셀타미비어(Oseltamivir), 페그인터페론(Peginterferon) 알파-2a, 펜시클로비어(Penciclovir), 페라미비어(Peramivir), 플레코나릴(Pleconaril), 포도필로톡신(Podophyllotoxin), 프로테아제 억제제, 랄테그라비어(Raltegravir), 역 전사효소 억제제(Reverse transcriptase inhibitor), 리바비린(Ribavirin), 리만타딘(Rimantadine), 리토나비어(Ritonavir), 피라미딘(Pyrimidine), 사퀴나비어(Saquinavir), 스타부딘(Stavudine), 테라프레비어(Telaprevir), 테노포비어(Tenofovir), 테노포비어디소프록실(Tenofovirdisoproxil), 티프라나비어(Tipranavir), 트리플루리딘(Trifluridine), 트리지비어(Trizivir), 트로만타딘(Tromantadine), 트루바다(Truvada), 발라시클로비어(Valaciclovir), 발간시클로비어(Valganciclovir), 비크리비록(Vicriviroc), 비다라빈(Vidarabine), 비라미딘(Viramidine), 잘시타빈(Zalcitabine), 자나미비어(Zanamivir), 및 지도부딘(Zidovudine) 또는 그 임의의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택된다.

[0037] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 오일은 지방산 또는 그 에스테르를 갖지 않거나 오일은 11개 미만의 탄소 원자를 갖는 지방산 또는 에스테르를 포함한다.

[0038] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 오일은, 파라핀 오일, 실리콘 오일, 테르펜, 지방 알코올, 디부틸아디페이트, 디옥틸아디페이트, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 및 세테틸 알코올 또는 그 임의의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택된다.

[0039] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 11개 미만의 탄소 원자를 갖는 지방산 또는 그 에스테르는, 프로피온산, 부티르산, 펜타논산(pentanoic acid), 헥사논산(hexanoic acid), 헵타논산(heptanoic acid), 카프릴산(caprylic acid), 노나논산(nonanoic acid), 카프르산(capric acid), 프로필렌 글리콜과 상기 산의 모노 또는 디 에스테르, 및 글리세롤과 상기 산의 모노 또는 디 또는 트리 에스테르, 또는 그 임의의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택되고; 지방산 또는 그 에스테르는 오일 중 일부 또는 독립 지방산 또는 그 에스테르이다.

[0040] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 오일 또는 지방산 또는 그 에스테르는, 전체 조성물 중 약 0.5 중량% 내지 약 99 중량% 범위의 농도에 있고; 바람직하게는 전체 조성물 중 약 50 중량% 내지 약 99 중량% 범위의 농도에 있으며; 더 바람직하게는 전체 조성물 중 약 0.5 중량% 내지 약 20 중량% 범위의 농도에 있다.

[0041] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 부형제는, 활성제, 용매, 에멀션화제, 계면활성제, 중합체, 안정화제, 오일, 및 첨가제 또는 그 임의의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택된다.

[0042] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 활성제는 약학 활성, OTC 활성, 소염제, 및 피부 침투 개선제 또는 그 임의의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택되고; 용매는 C-1 내지 C-6 저 지방족 알코올, C11 미만의 탄소 사슬 길이를 함유하는 저 알킬 아세테이트, 에테르, 카르복시산, 유도체, 및 지방 알코올 또는 그 임의의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택되며; 에멀션화제는 스테아레스-2, 스테아레스-21, 폴록사머, 마크로골 세토스테아릴 에테르 20, 세틸 알코올 세테아레스, 세테스(ceteth), 이소세테스, 라우레스, 올레스(oleths), 스테아레스(steareths), 라우라미드(lauramide) DEA, 및 리놀레아미드(linoleamide) DEA 또는 그 임의의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택되고; 계면활성제는 폴록사머, PEG-2 스테아릴 에테르, PEG-21 스테아릴 에테르, 플루오로닉(Pluoronic) F127 (폴록사머), 폴록실 20 세토스테아릴 에테르, 라우릴 에테르 황산 나트륨, 코코 모노에탄올아미드(Coco monoethanolamide), 코카마이도프로필 베타인(Cocamidopropyl betain), 도큐세이트 나트륨(Sodium docusate) 및 라우릴 황산 암모늄 또는 그 임의의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택되며; 첨가제는, 증점제(thickeners), 산화방지제, 향수 또는 방향제, 정유(essential oils), pH 조절제, 허브 추출물, 보존제, 헤어 컨디셔닝 물질, 모발 관리 보조제, 피부 관리 보조제, 연화제(emollient), 염료, 보습제(moisturizers), 비타민, 스프링고세릴(sphingoceryls), 자외선 차단제(sunscreens), 공통 계면활성제(co-surfactants), 포밍제(foaming agents), 공통 에멀션화제(co-emulsifiers), 점도 조절제, 현탁화제(suspending agents), 약효 증가제(potentiating agents), 광택제(pearlizing agents), 감열제(cooling agents), 이온 강도 조절제(ionic strength modifiers); 및 피부 영양제, 주름방지제, 빛과 먼지 차단제 또는 그 임의의 조합을 포함하는 베이스 오일 또는 피부 관리 약품 또는 이 모두와 용해성이 있는 유용성(oil soluble) 중합체를 포함하는 그룹으로부터 선택된다.

[0043] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 부형제는 전체 조성물 중 약 0.5 중량% 내지 약 99.90 중량% 범위의 농도에 있다.

- [0044] 본 개시는 또한 상기와 같은 향균 조성물을 얻는 공정에 관한 것으로, 상기 공정은, 선택적으로 적어도 하나의 오일, 또는 지방산 또는 그 에스테르, 또는 모두와 함께, 적어도 하나의 성분이 나노스케일 범위의 입자 크기를 갖는 방식으로, 적어도 하나의 향균제를 적어도 하나의 부형제와 혼합하는 단계를 포함하고, 조성물은 10개를 초과하는 탄소 원자를 갖는 지방산 또는 에스테르를 갖지 않는다.
- [0045] 본 개시의 일 실시예에서, 성분은 혼합 전 나노화(nanotization)를 거치거나, 또는 상기 혼합은 나노 스케일 범위의 입자 크기를 갖는 적어도 하나의 성분을 갖는 조성물을 얻기 위해 균질화(homogenization)를 거친다.
- [0046] 본 개시의 다른 실시예에서, 혼합의 균질화는 조성물을 얻는 공정 동안 나노 스케일 입자의 원위치 생성(in-situ generation)을 일으킨다.
- [0047] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 나노화는,
- [0048] a) 현탁액을 얻기 위해 교반 하에 적어도 하나의 성분을 계면활성제와 혼합하는 단계와,
- [0049] b) 생성된 현탁액을 균질기를 통해 고압으로 통과시키고 출력 분산액(output dispersion)을 수거하는 단계와,
- [0050] c) 적절한 크기로 만들어진 나노화 입자를 갖는 나노 분산액을 얻기 위해 상기 분산액을 재순환하는 단계를
- [0051] 포함하는 공정에 의해 실행된다.
- [0052] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 나노 스케일 범위의 입자 크기를 갖는 성분은 향균제이다.
- [0053] 본 개시는 또한 세균 감염이 된 것으로 의심되거나 세균 감염이 된 피험자를 치료하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 피험자에게 상기와 같은 향균 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0054] 본 개시의 일 실시예에서, 세균 감염은 진균성 감염, 세균성 감염, 및 바이러스성 감염 또는 그 임의의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택되고; 향균제는 항진균제, 항세균제, 및 항바이러스제 또는 그 임의의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택된다.
- [0055] 본 개시의 다른 실시예에서, 진균성 감염은, 말라세지아 종, 적색 백선균(*Trychophyton rubrum*), 모창 백선균(*Trychophyton mentagrophytes*), 소포자균 종(*Microsporum species*), 표피사상균 종(*Epidermophyton species*), 칸디다 알비칸스 및 비피부사상균성 사상균(nondermatophyte molds) 또는 그 임의의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택된 균류에 의해 일어나고; 세균성 감염은, 프로피오니박테리움 여드름(*Propionibacterium acnes*), 포도상구균 종(*Staphylococcus species*) 및 대장균(*Escherichia coli*) 또는 그 임의의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택된 세균에 의해 일어나며; 바이러스성 감염은, 단순 헤르페스 바이러스(herpes simplex virus), 인간의 사이토메갈로바이러스(human cytomegalovirus), 인간의 아데노바이러스(human adenovirus), 간염 바이러스 및 인간의 면역결핍 바이러스 또는 그 임의의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택된 바이러스에 의해 일어난다.
- [0056] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 피험자는 인간을 포함하는 포유동물이다.
- [0057] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 조성물의 투여는 경구, 국소, 피부, 점막, 구강, 및 잇몸 또는 그 임의의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택된 경로에 의한다.
- [0058] 본 개시는 또한 세균 감염을 치료하는데 사용하기 위한 상기한 바와 같은 향균 조성물에 관한 것이다.
- [0059] 본 개시는 또한 세균 감염을 치료하는 키트에 관한 것으로, 상기 키트는, 향균제, 오일, 11개 미만의 탄소 원자를 갖는 지방산 또는 그 에스테르, 및 부형제 또는 그 임의의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택된 성분을, 사용 설명서와 함께 포함한다.
- [0060] 본 개시는 세균 감염의 치료를 위한 조성물에 관한 것으로,
- [0061] (A) 적어도 하나의 향균제와,
- [0062] (B) 적어도 하나의 부형제를 포함하고,
- [0063] 상기 조성물은 C10보다 긴 탄소 사슬을 갖는 지방산/에스테르를 갖지 않는다.
- [0064] 본 개시는 또한 세균 감염의 치료를 위한 조성물에 관한 것으로,
- [0065] (A) 적어도 하나의 향균제와,
- [0066] (B) 적어도 하나의 부형제를 포함하고,

- [0067] 상기 조성물은 C11보다 작은 탄소 사슬을 갖는 적어도 하나의 지방산/에스테르를 갖고, C10보다 긴 탄소 사슬을 갖는 지방산/에스테르를 갖지 않는다.
- [0068] 본 개시의 일 실시예에서, 조성물은 나노복합체이고, 적어도 하나의 성분의 입자 크기는 나노 스케일 범위에 있다.
- [0069] 본 개시의 다른 실시예에서, 나노 스케일 범위에 있는 성분은 항균제이다.
- [0070] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 본 개시의 조성물은 제제의 입자 크기 또는 소구체 크기가 나노 스케일 범위에 있는 방식으로 제제화된다.
- [0071] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 조성물과 제제라는 용어는 교환 가능하게 사용된다.
- [0072] 본 개시는 세균 감염의 치료를 위한 조성물에 관한 것으로,
- [0073] (A) 적어도 하나의 항균제와,
- [0074] (B) 적어도 하나의 부형제를 포함하고,
- [0075] 상기 조성물은 C10보다 긴 탄소 사슬을 갖는 지방산/에스테르를 갖지 않고; 조성물은 나노 복합체이며 적어도 하나의 성분의 입자 크기는 나노 스케일 범위에거나, 또는 조성물은 제제의 입자 크기 또는 소구체 크기가 나노 스케일 범위에 있는 방식으로 제제화된다.
- [0076] 본 개시는 또한 세균 감염의 치료를 위한 조성물에 관한 것으로,
- [0077] (A) 적어도 하나의 항균제와,
- [0078] (B) 적어도 하나의 부형제를 포함하고,
- [0079] 상기 조성물은 C11보다 작은 탄소 사슬을 갖는 적어도 하나의 지방산/에스테르를 갖고, C10보다 긴 탄소 사슬을 갖는 지방산/에스테르를 갖지 않으며; 조성물은 나노 복합체이고 적어도 하나의 성분의 입자 크기는 나노 스케일 범위에거나, 또는 조성물은 제제의 입자 크기 또는 소구체 크기가 나노 스케일 범위에 있는 방식으로 제제화된다.
- [0080] 본 개시는, 본 개시의 조성물 또는 제제를, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하여 세균 감염을 치료하는 방법과 함께, 상기 조성물 또는 제제를 얻는 공정을 또한 제공한다.
- [0081] 본 개시의 일 실시예에서, 환자에게 조성물을 투여하는 경로는 경구, 국소, 피부, 점막, 구강, 및 잇몸 또는 그 임의의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는 그룹으로부터 선택된다.
- [0082] 본 개시의 일 실시예에서, 항균제는, 항진균제, 항세균제, 및 항바이러스제 또는 그 임의의 조합을 포함한다. 또한, 세균 감염은, 진균성 감염, 세균성 감염, 및 바이러스성 감염 또는 그 임의의 조합일 수 있다.
- [0083] 본 개시의 다른 실시예에서, 진균성 감염은, 말라세지아 종, 적색 백선균, 모창 백선균, 소포자균 종, 표피사상균 종, 칸디다 알비칸스 및 비피부사상균성 사상균 또는 그 임의의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택된 균류에 의해 일어난다.
- [0084] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 세균성 감염은, 프로피오니박테리움 여드름, 포도상구균 종 및 대장균 또는 그 임의의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택된 세균에 의해 일어난다.
- [0085] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 바이러스성 감염은, 단순 헤르페스 바이러스, 인간의 사이토메갈로바이러스, 인간의 아데노바이러스, 간염 바이러스 및 인간의 면역결핍 바이러스 또는 그 임의의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택된 바이러스에 의해 일어난다.
- [0086] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 본 개시의 조성물에 사용된 항균제의 양은, 전체 조성물 중 약 0.01 중량% 내지 약 50 중량% 범위에 있다. 또 다른 실시예에서, 항균제는 전체 조성물 중 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량% 범위에 있다. 추가 실시예에서, 항균제는 전체 조성물 중 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량% 범위에 있다.
- [0087] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 항진균제는, 피록톤올아민, 시클로피록솔라민, 케토코나졸, 트리클로산, 클림바졸, 질산 미코나졸, 이트라코나졸, 플루코나졸, 에코나졸, 테르코나졸, 사피코나졸, 아몰로핀, 옥시코나졸, 클로트리마졸, 루리코나졸, 테르비나핀, 부테나핀, 나프티핀, 2황화 셀레늄, 살리실산, 황, 타르 제조물, 카프르산과 그 유도체, 카프릴산과 그 유도체, 아연 피리티온, 히노키토, 및 아르니카 추출물, 호두 껍질, 차나무 오

일, 로즈메리 오일, 자작나무와 같은 천연 공급원의 화학적 화합물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 당업자에게 알려진 다른 항진균제가 본 개시의 조성물에 또한 사용될 수 있다.

[0088] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 본 개시의 조성물에 사용된 항진균제는 피록톤올아민이다. 본 개시의 다른 실시예에서, 항진균제는 케토코나졸이다. 본 개시의 또 다른 실시예에서, 항진균제는 아연 피리디온이다. 본 개시의 또 다른 실시예에서, 조성물은 하나를 초과하는 항진균제의 조합을 포함한다.

[0089] 본 개시의 또 다른 실시예에서, "항세균제"라는 용어는, 세균이 화합물에 의해 접촉되면 살균 또는 세균 발육 억제 효과를 갖는 화합물로 정의된다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "살균(bactericidal)"이라는 용어는, 세균에 대한 파괴적인 살균 작용을 가짐을 의미하는 것으로 정의된다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "세균 발육 억제(bacteriostatic)"라는 용어는, 세균의 성장에 대한 억제 작용을 가짐을 의미하는 것으로 정의된다.

[0090] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 항세균제는, 에리트로마이신(erythromycin), 아지트로마이신(azithromycin), 클라리트로마이신(clarithromycin), 및 테리트로마이신(telithromycin)과 같은 매크로라이드(macrolides) 또는 케톨라이드(ketolides); 카르바페넴(carbapenem), 이미페넴(imipenem) 및 메로페넴(meropenem)과 같이 페니실린, 세팔로스포린(cephalosporin) 및 카르바페넴을 포함하는 베타-락탐; 페니실린 G, 페니실린 V, 메티실린(methicillin), 옥사실린(oxacillin), 크록사실린(cloxacillin), 디클록사실린(dicloxacillin), 나프실린(nafcillin), 암피실린(ampicillin), 아목시실린(amoxicillin), 카르베니실린(carbenicillin), 티카르실린(ticarcillin), 메지오실린(meziocillin), 피페라실린(piperacillin), 아즈로실린(azlocillin), 테모실린(temocillin), 세파로틴(cepalothin), 세파피린(cephapirin), 세프라딘(cephradine), 세팔로리딘(cephaloridine), 세파졸린(cefazolin), 세파만돌(cefamandole), 세프록심(cefuroxime), 세팔렉신(cephalexin), 세프로질(cefprozil), 세파클로르(cefaclor), 로라카르베프(loracarbef), 세폭시틴(cefoxitin), 세프메타졸(cefmetazole), 세포탁심(cefotaxime), 세프티죽심(ceftizoxime), 세프트리아kson(ceftriaxone), 세포페라존(cefoperazone), 세프타지딤(ceftazidime), 세픽심(cefixime), 세프포독심(cefpodoxime), 세프티부텐(ceftibuten), 세프디니르(cefдинир), 세프피롬(cefprome), 세페핌(cefepime), 및 아스트레오남(astreonom)과 같은 모노락탐; 날리딕산(nalidixic acid), 옥소리닉산(oxolinic acid), 노르플록사신(norfloxacin), 페플록사신(pefloxacin), 에녹사신(enoxacin), 오플록사신(ofloxacin), 레보플록사신(levofloxacin), 시프로플록사신(ciprofloxacin), 테마플록사신(temafloxacin), 로메플록사신(lofefloxacin), 플레록사신(fleroxacin), 그레파플록사신(grepafloxacin), 스파르플록사신(sparfloxacin), 트로바플록사신(trovafloxacin), 클리나플록사신(clinafloxacin), 가티플록사신(gatifloxacin), 목시플록사신(moxifloxacin), 시타플록사신(sitafloxacin), 가네플록사신(ganefloxacin), 게미플록사신(gemifloxacin) 및 파주플록사신(pazufloxacin)과 같은 퀴놀론; 파라아미노벤조산, 설파디아진, 설피속사졸(sulfisoxazole), 설파메톡사졸, 및 설파타리딘을 포함하는 항세균성 설폰아미드와 항세균성 설파닐아미드; 스트렙토마이신, 네오마이신, 카나마이신, 파로마이신, 겐타마이신, 토브라마이신, 아미카신, 네틸마이신, 스펙티노마이신, 시소마이신, 디베카린, 및 이세파마이신과 같은 아미노글리코시드; 테트라사이클린, 클로르테트라사이클린, 데메클로사이클린(demeclocycline), 미노사이클린, 옥시테트라사이클린, 메타사이클린, 옥시사이클린과 같은 테트라사이클린; 리팜피신(rifampicin)(리팜핀으로도 불림), 리파웬틴, 리파부틴, 벤즈옥사진오리파마이신(bezoxazinorifamycin) 및 리팍시민(rifaximin)과 같은 리파마이신; 린코마이신과 클린다마이신과 같은 린코사미드; 반코마이신과 테이코플라닌(teicoplanin)과 같은 글리코펩티드; 퀴누프리스틴(quinupristin)과 다플로프리스틴(daflopristin)과 같은 스트렙토그라민; 리네졸리드(linezolid)와 같은 옥사졸리딘; 폴리믹신, 콜리스틴, 및 콜리마이신; 트리메토프림, 바시트라신, 및 포스포노마이신; 베시플록사신, 클리나플록사신, 가렌옥사신게미플록사신(GarenoxacinGemifloxacin), 목시플록사신, 가티플록사신, 시타플록사신트로바플록사신, 트리클로산, 알라트로플록사신, 및 프루리플록사신과 같은 플루오로-퀴놀론을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0091] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 항바이러스제는, 아실로비어, 이미퀴모드, 도코사놀, 펜시클로비어, 포도필린, 포도필록스, 아시클로비어, 아데포비어, 아만타딘, 암프레나비어, 암플리젠, 아비돌, 아타자나비어, 아트리플라발라비어, 보셀레비어에르렛, 시도포비어, 콤비비어, 다루나비어, 텔라비어딘, 디나노신, 에독수딘, 에파비렌즈, 엠트리시타빈, 엔푸비어티드, 엔테카비어, 팜시클로비어, 포미비어센, 포삼프레나비어, 포스카넷, 포스포넷, 간시클로비어, 이바시타빈, 이무노비어, 이독수리딘, 인디나비어, 이노신, 인테그라아제 억제제, 라미부딘, 로피나비어, 로비라이드, 마라비록, 모록시딘, 메티사존, 넬피나비어, 네비라핀, 넥사비어, 뉴클레오시드 유사체, 오셀타미비어 (타미플루), 페그인테페론 알파-2a, 펜시클로비어, 페라미비어, 플레코나탈, 포도필로톡신, 프로테아제 억제제 (약리학), 랄테그라비어, 역 전사효소 억제제, 리바비린, 리만타딘, 리토나비어, 피라미딘, 사퀴나비어, 스타부딘, 테라프레비어, 테노포비어, 테노포비어디소프록실, 티프라나비어, 트리플루리딘,

트리지비어, 트로만타딘, 트루바다, 발라시클로비어, 발간시클로비어, 비크리비록, 비다라빈, 비라미딘, 잘시타빈, 자나미비어 (리렌자), 및 지도부딘을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

- [0092] 본 개시에 따라, 부형제는, 약학 및 화장용 제제에 사용된 용매, 에멀션화제, 계면활성제, 안정화제, 오일, 및 첨가제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본 개시의 조성물에 사용된 부형제의 양은 전체 조성물 중 약 0.5 중량% 내지 약 99.90 중량%의 범위에 있다.
- [0093] 본 개시의 일 실시예에서, 용매는, C-1 내지 C-6 저 지방족 알코올(예를 들어, 에탄올, 이소프로필 알코올, 부탄올 등과 같은), C11 미만의 탄소 사슬 길이를 함유하는 저 알킬 아세테이트, 에테르, 카르복시산 및 유도체(카프릴산, 카프르산 등) 또는 그 혼합물(들), 및 운데칸올, 오레일 알코올, 라우릴 알코올과 같은 지방 알코올 또는 그 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0094] 본 개시의 다른 실시예에서, 안정화제는, 계면활성제, 에멀션화제, 및 중합체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0095] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 계면활성제는, 폴록사머, PEG-2 스테아릴 에테르, PEG-21 스테아릴 에테르, 플루오로닉 F127 (폴록사머), 폴리옥실 20 세토스테아릴 에테르, 라우릴 에테르 황산 나트륨, 코코 모노에탄올아미드, 코카마이도프로필 베타인, 도큐세이트 나트륨 및 라우릴 황산 암모늄을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0096] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 에멀션화제는, 스테아레스-2, 스테아레스-21, 폴록사머, 마크로골 세토스테아릴 에테르 20, 및 세틸 알코올을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0097] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 오일은 지방산 또는 그 에스테르를 갖지 않거나, 또는 오일은 11개 미만의 탄소 원자를 갖는 지방산 또는 에스테르를 포함한다.
- [0098] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 오일은, 파라핀 오일, 실리콘 오일, 테르펜, 지방 알코올, 디부틸아디페이트, 디옥틸아디페이트, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 및 세테틸 알코올, 또는 그 임의의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0099] 본 개시의 또 다른 실시예에서, C11 미만의 지방산 및/또는 그 에스테르는, 프로피온산, 부티르산, 펜타논산, 헥사논산, 헵타논산, 카프릴산, 노나논산, 카프르산, 프로필렌 글리콜과 이러한 산의 모노/디 에스테르, 글리세롤과 이러한 산의 모노/디/트리 에스테르, 및 그 임의의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0100] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 본 개시의 조성물에 사용된 오일의 양은 전체 조성물 중 약 0.5 중량% 내지 약 99 중량%의 범위에 있다. 다른 실시예에서, 본 개시의 조성물에 사용된 오일의 양은 오일로 제제화되었을 때 약 50 중량% 내지 약 99 중량%의 범위에 있거나, 크림/연고로 제제화되었을 때 약 5 중량% 내지 약 50 중량%의 범위에 있거나, 또는 젤/세럼/스프레어로 제제화되었을 때 약 0.5 중량% 내지 약 20 중량%의 범위에 있다.
- [0101] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 첨가제는, 증점제, 산화방지제, 향수/방향제, 정유, pH 조절제, 허브 추출물, 보존제, 헤어 컨디셔닝 물질, 모발 관리 보조제, 피부 관리 보조제, 연화제, 염료, 보습제, 비타민, 스펅고세릴, 자외선 차단제, 공통 계면활성제, 포밍제, 공통 에멀션화제, 점도 조절제, 현탁화제, 약효 증가제, 광택제, 감열제, 이온 강도 조절제; 및 피부 영양제, 주름방지제, 빛과 먼지 차단제를 포함하는 베이스 오일 및 /또는 피부 관리 약품과 용화성이 있는 유용성 중합체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0102] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 정유는, 유칼립투스 오일, 로즈메리 오일, 솔잎 오일, 차나무 오일, 세이지 오일, 계피 오일, 레몬 오일, 라임 오일, 오렌지 오일, 페퍼민트 오일, 스피어민트 오일, 윈터그린 오일, 자작나무 오일, 클로브 잎 오일, 캠퍼 오일, 카다몬 오일, 삼나무 잎 오일, 자작나무 오일, 및 당업자에게 알려진 기타 오일과 같은 천연 및 합성 오일을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0103] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 본 개시의 조성물은, 증점제(예를 들어, 벤토나이트, 셀룰로오스 등), 유동학 조절제(예를 들어, 카르보폴, HPMC K100M, 카시아 염화 히드록시프로필트리모늄(Cassia hydroxypropyltrimonium chloride) 등), 중합체 또는 고착제(fixing agent)(예를 들어, 폴리비닐피롤리돈 K90), 산화방지제(예를 들어, 부틸레이티드히드록시톨루엔(BHT), 부틸레이티드히드록시아니솔(BHA), tert-부틸하이드로퀴논(TBHQ), 페룰산(ferulic acid), 비타민 A, 비타민 E(토코페롤)), 보존제(예를 들어, 메틸 p-히드록시벤조에이트 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트, 디-소듐 EDTA, 클로로메틸이소티아졸리논 또는 메틸이소티아졸리논, 소르브산 등), 방향제(예를 들어, 리날로올(linalool)), 광택제, 감열제(예를 들어, 멘톨), 이온 강도 조절제(예를 들어, 황산 마그네슘), 모발 관리 성분(예를 들어, 지방 알코올, 펩티드, 단백질, 비타민 및 그 혼

합물), 및 광 차단제 또는 자외선 차단제(예를 들어, p-메톡시시나믹산 이소아밀 에스테르 등)와 같은 첨가제를 함유할 수 있다.

- [0104] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 계면활성제는, 세테아레스, 세테스, 이소세테스, 라우레스, 올레스, 스테아레스, 라우라마이드 DEA, 리놀레아미드 DEA 및 국소 도포에 적합한 다른 계면활성제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0105] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 점도 조절제가 사용될 수 있고, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 염화나트륨 및 폴리에틸렌 글리콜 600을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0106] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 포밍제가 사용될 수 있고, 코코노에탄올아미드 또는 이 기술 분야의 당업자에게 알려진 다른 것을 포함하지만, 이에 제한되지 않고; 본 명세서에 사용된 현탁화제는 카시아 염화 히드록시프로필트리모늄 또는 이 기술 분야의 당업자에게 알려진 다른 것을 포함하며; 본 명세서에 사용된 약효 증가제는 탄산 아연 또는 이 기술 분야의 당업자에게 알려진 다른 것을 포함한다.
- [0107] 본 개시의 또 다른 실시예에서, pH 조절제는, 무기 또는 유기 산(예를 들어, 구연산, 젖산, 숙신산, 아세트산, 푸마르산, 글리콜산, 벤조산), 염기, 염 및/또는 그 완충액을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0108] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 허브 추출물은, 암라 과일(Amla fruit) 추출물, 아르니카 추출물, 브라호미(Brahmi) 추출물, 및 당업자에게 알려진 다른 것을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0109] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 모발 관리 보조제는, 타우린, 카페인, 미녹시딜(minoxidil), 아젤라산(azelaic acid), 해양 연골(marine cartilage), 가수분해 케라틴, 비오틴, 니아신, 판테놀, 비타민 B6, 아연, 구리, 펩티드, 호스테일 실리카(horsetail silica), 베타 시토스테롤, 피크노제놀(pycnogenol), PABA, 녹차 추출물, 엽산, 철, L-시스테인, 마그네슘, 인삼, 및 당업자에게 알려진 다른 것과 같이, 모발 손실의 치료 또는 모발 성장의 촉진에 유익한 성분을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0110] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 컨디셔닝제는, 실리콘 유체, 스테아르아미도프로필 디메틸아민(stearamidopropyldimethylamine), 염화 세트리모늄, 폴리쿼터늄-22, 아모디메티콘 에멀션, 카시아 염화 히드록시프로필트리모늄 및 당업자에게 알려진 다른 것을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0111] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 피부 관리 보조제는, 단백질, 비타민(예를 들어, A, B, C, D, E, 및 K), 미량 금속(예를 들어, 아연, 칼슘, 및 셀레늄), 보습제(예를 들어, 연화제, 습윤제, 막 형성제, 밀폐제, 및 피부의 천연 보습 메커니즘에 영향을 미치는 약품), UV 흡수제{파라 아미노벤조산(PABA), 이산화 티타늄, 산화 아연 등과 같은 물리적 및 화학적 흡수제}, 자극 방지제(예를 들어, 스테로이드 및 비스테로이드성 소염제), 식물성 추출물(예를 들어, 알로에 베라, 캐모마일, 오이 추출물, 은행나무, 인삼, 및 로즈메리), 흡착제(예를 들어, 알루미늄 전분 옥테닐숙시네이트, 카올린, 옥수수 전분, 귀리 전분, 시클로덱스트린, 탈크, 및 제올라이트), 피부 표백 및 미백제(예를 들어, 하이드로퀴논과 나이아신아미드 락테이트), 습윤제(예를 들어, 글리세린, 소르비톨, 요소, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 600 및 마니톨), 각질제거제(exfoliant), 피부 컨디셔닝제{예를 들어, 알로에 추출물, 알란토인, 비사보롤(bisabolol), 세라마이드, 디메티콘, 히알루론산, 및 디포타슘 글리시리제이트(dipotassium glycyrrhizate)} 및 당업자에게 알려진 기타 천연 성분(예를 들어, 오프밀)과 같이, 여러 피부 상태(건조한 피부, 지성 피부, 잔주름, 색소침착 등)의 치료를 위해 유리한 것들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0112] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 조성물 또는 제제는 활성제가 추가로 보충된다. 이러한 활성제는, 약학 활성제, OTC (일반 의약품) 활성제, 소염제, 및 피부 침투 개선제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 또한, 피부 침투 개선제는, TPGS(토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트), PEG(폴리에틸렌 글리콜) 또는 그 에스테르를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본 개시에서 이러한 활성제는 부형제(들)로 분류된다.
- [0113] 본 개시는, 본 개시의 평균 조성물을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 세균 감염을 치료하는 방법을 추가로 제공하고, 상기 조성물은 적어도 하나의 항균제와 적어도 하나의 부형제를 포함하며, 상기 조성물은 C11 또는 그 이상의 지방산과 그 에스테르를 갖지 않는다.
- [0114] 본 개시의 일 실시예에서, 조성물은 나노복합체이고, 적어도 하나의 성분의 입자 크기는 나노 스케일 범위에 있다.
- [0115] 본 개시는, 본 개시의 평균 조성물을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 세균 감염을 치료하는 방법을 추가로 제공하고, 상기 조성물은 적어도 하나의 항균제와 적어도 하나의 부형제를 포함하며, 상기

조성물은 C11 미만의 탄소 사슬을 갖는 적어도 하나의 지방산/에스테르를 포함하고, 상기 조성물은 C11 또는 그 이상의 지방산과 그 에스테르를 갖지 않는다. 본 개시의 일 실시예에서, 조성물은 나노복합체이고, 적어도 하나의 성분의 입자 크기는 나노 스케일 범위에 있다.

- [0116] 본 개시는 또한 제제의 입자 크기 또는 소구체 크기가 나노스케일 범위에 있는 방식으로 상기 조성물을 제제화하는 것에 관한 것이다. 이러한 제제는 이 개시의 범위 내에서 나노제제로도 또한 불릴 수 있다.
- [0117] 본 개시의 일 실시예에서, "치료"라는 용어는 인간과 같은 포유동물에 대한 임의의 국소 항균 치료를 포함한다.
- [0118] 본 개시의 다른 실시예에서, 본 개시의 국소 조성물 또는 그 제제는, 말라세지아, 족부 백선(tinea pedis), 두부 백선(tinea capitis), 고부 백선(tinea cruris), 무모부 백선(tinea glabra), 체부 백선(tinea corporis), 조갑 진균증(onychomycosis), 건성 비듬(pityriasis capitis), 어루러기(pityriasis vesicolor), 피티로스포룸 모낭염(pityrosporum folliculitis), 지루성 피부염과 연관된 것을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 질병의 치료에 사용된다. 또한, 본 개시의 조성물 또는 제제는, 적색 백선균 또는 모창 백선균 또는 소포자균 종, 또는 표피사상균 종, 또는 칸디다 알비칸스 등 및 이와 다른 비피부사상균성 사상균과 같이 다른 균류와 연관된 질병의 치료에 또한 사용된다. 또한, 본 개시의 조성물 또는 제제는 피부 진균성 감염의 국소 치료에서 또한 수의학 용도이다.
- [0119] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 본 명세서에 기술된 조성물은 모발 관리 조성물 및 피부 관리 조성물과 같은 개인 위생관리 조성물에 사용될 수 있다.
- [0120] 예를 들어, 개인 위생관리 조성물은 비듬을 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다. 본 명세서에 기술된 조성물은, 예를 들어, 여드름을 치료 또는 예방하기 위해 피부 관리 조성물에 또한 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 본 명세서에 기술된 조성물은 진균성 또는 세균성 감염을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기술된 조성물은 질의 칸디다증, 백선(신체의 백선 감염, 두피, 턱수염, 성기의 가려움, 및 무좀), 손톱 감염, 귀의 감염 등을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0121] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 여드름을 치료하기 위해 항균제와 함께 레티노이드가 사용될 수 있다.
- [0122] 본 개시의 일부 실시예에서, 레티노이드는 여드름을 치료하기 위해 항세균제와 함께 사용된다.
- [0123] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 레티노이드는, 아다팔렌(Adapalene), 이소트레티노인(Isotretinoin), 모트레티나이드(Motretinide), 타자로텐(Tazarotene) 및 트레티노인을 포함하는 그룹으로부터 선택된다.
- [0124] 본 개시의 바람직한 실시예에서, 사용된 레티노이드는 아다팔렌이고, 본 개시의 베시플록사신과 함께 사용된다.
- [0125] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 제제는 모발, 피부, 두피, 및 손톱 안으로 항균제의 더 나은 머무름과 침투를 제공한다. 따라서, 본 개시는, 피부, 두피, 모발 또는 손톱의 세균 감염을 치료하는 제제와 방법을 제공한다.
- [0126] 본 개시는, 본 개시의 상기 조성물 또는 제제를 얻는 공정에 관한 것으로, 상기 공정은, 상기 조성물 또는 제제의 제조에 사용될 적어도 하나의 성분을 나노화하는 단계; 또는 상기 조성물 또는 제제를 제조하는 동안 나노스케일 입자/소구체를 원위치 생성하는 단계; 또는 상기 조성물 또는 제제를 제조하는 임의의 다른 단계를 포함한다.
- [0127] 본 개시의 또 다른 실시예에서, 생성된 나노입자 분산액은, 카르보폴 구아 검, 크산탄 검, 계피 검(cassia gum) 또는 그 유도체, 폴리 비닐 알코올(PVA), 폴리락틱-코-글리콜산(PLGA), 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 중합체를 첨가한 다음, 선택적으로, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 트리에탄올아민, 디이소프로필 에틸아민, 및 아미노에틸 프로판올을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 적절한 염기로 중화시켜 안정화된다.
- [0128] 또한, 본 개시는, 예를 들어, 오일, 크림, 로션, 세럼, 젤, 연고, 포움, 스프레이, 페이스트, 구강청결제, 세정제, 용액, 패치 또는 에어로졸과 같은 여러 형태인 제제에 관한 것이다.
- [0129] 본 개시의 일 실시예에서, 본 개시의 항균 조성물은 젤의 나노 제제로 제제화되고, 여기서 젤은 에멀션 젤이다. 본 개시의 다른 실시예에서, 항균 조성물은 크림의 나노 제제로 제제화되고, 여기서 크림은 헤어 크림이다. 본 개시의 또 다른 실시예에서, 항균 조성물은 젤의 나노 제제로 제제화되고, 여기서 젤은 헤어 젤이다. 본 개시의 또 다른 실시예에서, 항균 조성물은 샴푸의 나노 제제로 제제화된다. 본 개시의 또 다른 실시예에서, 항균 조성물은 컨디셔너의 나노 제제로 제제화된다.

[0130] 추가로, 본 개시는 또한 제제의 입자 크기 또는 소구체 크기가 나노스케일 범위에 있는 방식으로 상기 조성물을 제제화하는 것에 관한 것이다. 이러한 제제는 이 개시의 범위 내에서 나노 제제로도 또한 불릴 수 있다.

[0131] 본 개시의 일 실시예에서, 제제화되는 조성물의 입자 크기 또는 소구체 크기는 나노스케일 범위에 있으므로, 약 1nm 내지 약 10,000nm 범위에 있는 크기 분포 또는 입자 크기 또는 소구체 크기를 갖는 본 개시의 나노 제제를 제공한다. 다른 실시예에서, 범위는 약 10nm 내지 약 1,000nm이다.

[0132] 또한, 본 개시에서, 나노 입자 또는 나노 소구체 형태 중 하나의 형태인 활성제(항균성, 항세균성 또는 항진균성 또는 항바이러스성 약품 등)는 피부의 각질층(stratum corneum)(SC)과 더 큰 상호작용을 나타내어, 이들의 비-나노 형태와 비교해서 SC(각질층)을 통한 더 큰 약물 침투를 촉진한다. 이 사실은 전체적으로 표피에서 약물의 침착을 향상시켜, 표피에 활성제의 저장소를 제공하는데, 이는, 향상된 치료 효능에 이르도록 하는, 짧은 시간 내의 더 많은 균류/세균/바이러스의 죽음으로 해석된다. 100 내지 900nm의 입자 또는 소구체 크기는 피부 표피에서 매우 잘 유지되기 위해 최적일 것으로 간주된다.

[0133] 본 개시는 비듬 또는 임의의 피부 관련 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0134] 더 완벽한 이해는, 예시를 위해서만 제공되고 본 개시의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는 다음의 특정한 예를 참조하여 얻어질 수 있다. 이 예는 본 발명의 상세한 설명 부분을 이룬다.

[0135] **예**

[0136] **예 1: 케토코나졸 에멀션 젤 나노 제제(조성물 A)의 제조**

[0137] 본 개시에서, 조성물 A는 에멀션 젤 형태 및 나노 크립 형태로 있다.

[0138] 케토코나졸 에멀션 젤을 제조하기 위한 조성물은 아래 표 1에 제공된다:

표 1

성분	양(%)
상 A	
케토코나졸	2.0
라우릴 알코올	3.3
프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트	3.3
스테아레스-2	3.3
스테아레스-21	3.3
상 B	
폴록사머	6.5
글리세린	3.0
물	적당량(qs)
상 C	
보존제	적당량
방향제	적당량
상 D	
pH 조절제	적당량

[0140] 주: qs = 적당량(quantum satis)

[0141] 케토코나졸 에멀션 젤 나노 제제를 제조하기 위한 절차

[0142] (1) 상(phase) A: 33mg 라우릴 알코올, 33mg 세프솔(Sefsol) 218, 33mg 스테아레스 2, 및 33mg 스테아레스 21을 함유하는 혼합물에 20mg 케토코나졸이 용해된다. 이 혼합물에 폴록사머(65mg)가 첨가되고, 온도는 약 70~80℃에서 유지된다.

[0143] (2) 상 B: 수상은 30mg의 글리세린을 함유하고, 온도는 약 70℃ 내지 약 80℃에서 유지된다.

[0144] (3) 상(A)은 교반하면서 (약 700rpm에서) 상(B)과 균질화되고, 약 35℃ 내지 약 40℃의 온도로 냉각되어 상(C)

을 얻는다.

- [0145] (4) 약 500rpm에서 교반하면서 방향제와 보존제가 상(C)에 첨가되어 상(D)을 얻는다.
- [0146] (5) 18%의 수산화 나트륨이 상(D)에 첨가되어 pH를 약 5.0 내지 약 6.0으로 유지한다.
- [0147] (6) 서로 다른 물 희석에서 pH, 점도, 및 소구체 크기가 측정된다.
- [0148] 상(A)이 상(B)과 균질화되는 단계에서 원위치 나노화가 일어난다.

[0149] 소구체 크기의 측정

[0150] 소구체 크기는 동적 광산란(dynamic light scattering)(DLS) 기술을 사용하여 말번 제타사이저에 의해 측정된다. 이것은 또한 투과 전자 현미경(TEM)과 주사 전자 현미경(SEM) 연구에 의해 확인된다.

[0151] 케토코나졸 에멀션 젤 나노 제제(조성물 A)의 크기 분포는, 서로 다른 기술에 의해 약 100nm 내지 약 500nm 범위 내에 있을 것으로 밝혀진다. 이것은 젤 제제 안으로 오일 방울이 나노 분포되어 있음을 증명한다. 결과는 다음의 표 2에 요약되는데, 이 표는 또한 본 개시의 나노 제제(조성물 A)를, 시판되는 케토코나졸의 비-나노 제제인 니조랄(Nizoral)과 비교한다. 도 1a, 1b, 및 1c에는 제타사이저, TEM, 및 SEM이 각각 도시된다.

표 2

명칭	조성물	소구체 크기	점도
비-나노 크림	프로필렌 글리콜, 스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 소르비탄모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 이소프로필 미리스테이트, 아황산 나트륨 무수물, 폴리소르베이트 80, 및 물	Z _{av} = 1420, PDI = 0.311	4960 mPa.S
본 조성물 A 에머젤(emugel)	라우릴 알코올, 카프로일 90, 스테아레스 2, 스테아레스 21, 폴록사머 407, 프로필렌 글리콜, 물, 보존제	Z _{av} = 353.1, PDI = 0.585	5288 mPa.S

[0152] **예 2: 생체의 돼지 피부 모델 상에서 케토코나졸 에멀션 젤 나노 제제(조성물 A)의 머무름 연구 및 시판되는 케토코나졸(니조랄)(비-나노) 제제와의 비교**

[0153] 이 예는, 예 1에 기재된 본 개시의 2% 케토코나졸 에멀션 젤 나노제제(조성물 A)에 대해서 시판되는 2% 케토코나졸 크림의 생체의 피부 침투 속도와 분포를 비교한다. 실험은 프란츠 셀 어셈블리 상에 올려진 신선한 돼지의 피부를 사용하여 수행된다. 수용체 챔버는 포스페이트 완충 염수(PBS, pH 7.4)로 충전되고, 피부 표면은 어셈블리의 상부 위에 올려진다. 피부는 약 32±1°C의 온도에서 1시간 동안 평형화된다. 제제는 피부 표면에 약 0.815 mg/cm²의 용량으로 도포되고, 프란츠 셀의 캡(cap)은 이것의 상부 위에 적절하게 고정된다. 3개의 복제가 각각의 제제에 대해 실행된다.

[0154] 3시간과 6시간 후, 확산 셀(diffusion cell)이 분해되고, 50ml PBS 완충액(pH 약 7.4)으로 세척된 다음, 면봉으로 4번 닦아 피부 표면에 존재하는 크림을 제거한다. 피부 표면의 약 4.9cm² 면적 위로 침착된 약물은 약 5분 동안의 균질화에 이어 약 10분 동안의 초음파 처리(sonication)를 사용하여 약 10ml 메탄올에 의해 추출된다. 마지막으로, 시료는 원심분리되고 상청액(supernatant)은 여과되며 각 시료의 분액(aliquot)은 HPLC로 분석되어 각 피부 표면 위의 케토코나졸 함량을 얻는다. 전체 길이의 피부 절단면에 존재하는 케토코나졸의 양이 결정된다 (표 3 참조).

[0155] 시판되는 크림(비-나노)과 본 개시의 제제(조성물 A)(3시간 및 6시간의 잔류 시간)로부터 돼지 피부(생체외)에서 케토코나졸 침착의 결과가 표 3에 요약되고 도 2에 예시된다.

표 3

시료 명칭	피부에 도포되는 약물(케토코나졸)의 평균량	도포 3시간 후, 피부로의 평균 약물 침착 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 피부)	도포 6시간 후, 피부로의 평균 약물 침착 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 피부)
비-나노 크림 (2% 케토코나졸)	1.3mg	1.88	3.31

본 제제 (조성물 A, 2% 케토코나졸)	1.3mg	6.045	7.92
------------------------------	-------	-------	------

[0158] 본 명세서에 제공된 결과는, 유사한 실험 조건 하에서, 시판되는 비-나노 제제와 비교해서 케토코나졸 에멀션 젤의 나노 제제(조성물 A)의 더 큰(3~4배) 피부 침투 특성을 증명한다. 그래서, 더 큰 머무름은 진균성 감염 치료에 더 나은 효능을 일으키고, 이는 아래의 예 3에서 입증된다.

[0159] **예 3: 케토코나졸 에멀션 젤 나노 제제(조성물 A)와 시판 제제(비-나노) 크림의 생체의 생물-효능 비교 연구**

[0160] 생체의 피부 머무름 연구에서, 약물은 약 1시간 동안 피부 표면에서 평형화된 다음, 약 5분 동안의 균질화에 이어 약 10분 동안의 초음파 처리를 사용하여 약 5ml CH₃CN/완충액(8:2)에 의해 추출된다. 마지막으로, 시료는 원심분리되고; 상청액이 여과되며, ZOI(억제의 영역) 어세이(assay)를 거친다.

[0161] 이 어세이에서, 약 100 μ l의 각 시료는, 말라세지아 푸르푸르 균주(*M. furfur* strain)로 줄무늬가 그어진 SDA {사보우라우드 텍스트로오스 아가(Sabouraud dextrose agar)} 플레이트에서 약 6mm 직경의 웰 안으로 들어가고, 결과는 도 3에 도시된다.

[0162] 도 3은 시판되는 크림과 비교해서 조성물 A 제제에 존재하는 침착된 약물의 더 큰 ZOI를 분명하게 보여준다. 이는, 비-나노 제제와 비교했을 때 나노 제제의 더 큰 생물-활성, 이에 따라, 본 개시의 케토코나졸 에멀션 젤(조성물 A)에 의한 향상된 균류 사멸에 이르게 함을 추가로 증명한다.

[0163] 또한, 도 3과 공동으로, 표 4는, 프란츠 어세이에서 얻어진 피부 안으로 약물의 3시간 및 6시간 접촉 시간 후 피부에서 침착된 약물의 평균 ZOI 값과, 비-나노 크림과 '본 개시의 에멀션' 제제 모두에 대한 각각의 균류 사멸 효능을 나타낸다.

표 4

[0164]

시간	명칭	피부에 도포된 약물(케토코나졸)의 양	피부로 침착된 약물의 총량	피부로 침착된 약물의 농도	ZOI (6번 판독의 평균)	균류 사멸 효능
3h	비-나노 크림	1.3mg	10 μ g	1 μ g/ml	1.03cm	100%
	본 개시 (조성물 A)	1.3mg	40 μ g	4 μ g/ml	1.6cm	155%
6h	비-나노 크림	1.3mg	32 μ g	3.2 μ g/ml	1.4cm	100%
	본 개시 에머젤 (조성물 A)	1.3mg	75 μ g	7.5 μ g/ml	1.8cm	130%

[0165] **예 4: 피록톤올아민 헤어 크림 나노 제제(조성물 B)의 제조**

[0166] 나노 범위의 소구체 크기를 갖는 피록톤 올아민 헤어 크림 제제의 제조를 위한 조성물이 아래 표 5에 제공된다:

표 5

[0167]

상	성분	100gm 제제를 위한 양	
		조성물 B1	조성물 B2

상 A	피록톤 올라민	0.1g	0.1g
	프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트	3g	3g
	경 액체 파라핀	18g	22g
	세틸 알코올	2g	2g
	스테아릴 알코올	3g	2.5g
	세테릴 알코올과 글리코시드	2.5g	--
	스테아레스-2	--	1g
상 B	스테아레스-21	--	1.5g
	폴리비닐 피롤리돈 K90	1g	1g
	폴록사머 407	5g	5g
	디소듐 EDTA	0.05g	0.05g
	폴리에틸렌 글리콜 600	7.5g	7.5g
	프로필렌 글리콜	3g	3g
	물	적당량	적당량
상 C	보존제	적당량	적당량
	산화방지제	적당량	적당량
	방향제	적당량	적당량
	실리콘 유체	1.0g	1.0g
상 D	카르보폴	0.15g	0.15g
	트리에탄올아민	적당량	적당량

[0168] 나노 범위의 소구체 크기를 갖는 피록톤 올라민 헤어 크립 제제의 제조를 위한 절차

[0169] (1) 상(A)의 모든 성분들이 첨가되고 약 70°C 내지 약 75°C 범위의 온도에서 용융되도록 가열된다. 피록톤 올라민이 첨가되고 유상에서 용해된다.

[0170] (2) 상(B)의 모든 성분들이 혼합되고 폴록사머 407이 용해될 때까지 교반되고, 다음으로 상(B)은 또한 계속 교반하면서 (300~350 RPM) 약 70°C 내지 약 75°C 범위의 온도에서 가열된다.

[0171] (3) 상(A)은 약 70°C의 온도에서 계속 교반하면서 (550 RPM) 상(B)에 첨가된다.

[0172] (4) 상(C)의 성분들은 실온에서 계속 교반하면서 (700~800 RPM) 미리 형성된 에멀션에 첨가된다.

[0173] (5) 마지막으로, 카르보폴(상 D)이 가해지고 트리에탄올아민에 의해 중화되며, 제제가 균일하고 균질하게 될 때까지 교반이 계속된다 (850 RPM).

[0174] 크립 방울 크기의 결정

[0175] 에멀션의 평균 방울 크기는 동적 광산란(DLS)(제타사이저, 모델 ZS90, 말번 인스트루먼트, 영국)에 의해 결정된다. 도 4a와 도 4b에 각각 도시된 바와 같이, 조성물 B1의 소구체 크기는 약 127nm일 것으로 관찰되는 반면, 조성물 B2는 약 490nm의 소구체 크기를 나타낸다.

[0176] **예 5: 피록톤 올라민 헤어 젤 나노 제제 (조성물 C)의 제조**

[0177] 나노 범위의 소구체 크기를 갖는 피록톤 올라민 헤어 젤 제제의 제조를 위한 조성물은 아래 표 6에서와 같이 제공된다:

표 6

[0178]

상	성분	양(%)	
		조성물 C1	조성물 C2

상 A	피록톤 올라민	0.2	0.2
	폴리옥실 20 세트스테아릴 에테르	5	5
	프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트	2	2
	PEG-8 카프릭/카프릴레이트 글리세리드	3	3
	물	70.5	70.7
상 B	폴리에틸렌 글리콜 600	10	10
	에탄올	5	5
	디소듐 EDTA	0.05	0.05
	D-판텐올	0.25	0.25
	하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스	0.2	NA
	보존제	적당량	적당량
	방향제	적당량	적당량
상 C	카르보폴	0.42	0.42
	트리에탄올아민	적당량	적당량
상 D	폴리비닐 피롤리돈 K90	3	3

[0179] 나노 범위의 소구체 크기를 갖는 피록톤 올라민 헤어 크림 제제의 제조를 위한 절차

[0180] (1) 상(A)의 모든 성분들이 첨가되고, 피록톤 올라민이 상(A)(계면활성제 상)에 용해될 때까지 약 600~700 RPM의 빠른 교반 속도에서 혼합된다.

[0181] (2) 상(B)의 모든 성분들이 혼합되고 상(A)에 첨가되며, 균질한 상이 얻어질 때까지 약 200~300 RPM에서 교반된다.

[0182] (3) 상(C)은 계속 교반하면서 상기 균질한 혼합물에 첨가되고, pH가 약 5.5 내지 약 6.0에 이를 때까지 트리에탄올아민으로 중화된다.

[0183] (4) 마지막으로, 폴리비닐 피롤리돈 K90이 첨가되고, 이것이 균질하게 혼합될 때까지 느린 RPM에서 혼합된다.

[0184] 젤 방울 크기의 결정

[0185] 젤의 평균 방울 크기는 동적 광산란(DLS)(제타사이저, 모델 ZS90, 말번 인스트루먼트, 영국)에 의해 결정된다. 도 5a와 도 5b에 각각 도시된 바와 같이, 조성물 C1의 소구체 크기는 약 67.63nm일 것으로 관찰되는 반면, 조성물 C2는 약 75.23nm의 소구체 크기를 나타내었다.

[0186] 예 6: 아연 피리티온 나노입자(분산액 1 & 2)의 제조

[0187] 입자 나노화

[0188] 필요량의 아연 피리티온(ZPT; 평균 입자 크기 약 5000nm) 분말은 일 부분씩 1% 도큐세이트 나트륨 수용액에 교반 하에 가해진다. 생성된 현탁액은 약 1200 bar 내지 약 1500 bar 압력에서 고압 균질기를 통과한다. 출력 분산액은 아이스 배스에 보관된 비커에 모이고 약 6~10회 재순환되어 대략적인 크기의 입자(300nm 내지 700nm) 분산액을 산출한다.

[0189] 크기 분포와 입자 형태학은, 도 6과 7에 도시된 바와 같이, 제타사이저(말번 인스트루먼트의 ZS-90), 주사 전자 현미경(SEM, 히타치, S-3400 N, 일본), 고 해상도 투과 전자 현미경 검사법(HR-TEM, 텍나이 G² F20 현미경; FEI, 아인트호벤, 네델란드)에 의해 결정된다.

[0190] 분산액 안정화

[0191] 생성된 분산액은 카르보폴의 첨가에 이어, 수산화 나트륨으로 약 6.5 내지 약 7.0 범위의 pH로 중화시켜 안정화된다.

[0192] 예 7: 아연 피리티온 헤어 컨디셔너 나노 제제(조성물 D)의 제조

[0193] 하나 이상의 나노-API(들)(예 6의 아연 피리티온)와 11개 미만의 탄소 사슬 길이로 이루어진 오일 성분(지방산

에스테르)을 갖는 컨디셔너가 계획되고 표 7에 나타난 조성에 따라 제제화된다.

표 7

성분	강도(%)	조성물 D(%)		
		조성물 D1	조성물 D2	조성물 D3
상 A				
물	NA	적당량	적당량	적당량
카르보폴	30	3	3	2
라우릴 에테르 황산 나트륨	30	5	5	5
수산화 나트륨	18	적당량	적당량	적당량
상 B				
스테아레스-2	NA	3	3	3
스테아레스-21	NA	2	2	2
프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트	NA	9	9	3
마크로콜 세토스테아릴 에테르 20	NA	6	6	6
코코 모노에탄올아미드	NA	1.2	1.2	1.2
세틸 알코올	NA	5	5	5
스테아라아미도프로필 디메틸아민	NA	2	2	1
젯산	50	적당량	적당량	적당량
상 C				
코카마이드프로필 베타인	30	10	10	10
염화 세트리모늄	30	2	2	2
폴리쿼터늄-22	NA	0.5	0.5	0.5
아모디메티콘 에멀션	NA	0.5	0.5	0.5
카시아 염화 히드록시프로필트리모늄	1	5	5	5
프로필렌 글리콜	NA	2	2	2
글리세린	NA	5	5	5
아연 피리티온 나노 분산액	50*/10	1*	1*	10
탄산 아연	NA	1	1	1
이산화 티타늄	NA	0.5	0.5	0.5
리날로올	NA	1	1	1
방향제	NA	적당량	적당량	적당량
클로로메틸/클로로메틸이소티아졸리논	1.51	0.05	0.05	0.05

제조 방법:

(1) 상 A: 필요량의 물이 혼합 용기에 가해지고 오버헤드 교반기(overhead stirrer)를 사용하여 천천히 (50~55rpm) 교반된다. 카르보폴이 물에 첨가된 다음, 약 30% 라우릴 에테르 황산 나트륨(SLES) 수용액이 천천히 가해진다. 다음으로, 혼합물은 수산화 나트륨 용액을 첨가하여 중화된다.

(2) 상 B: 상(B)의 성분이 혼합되고 용융되도록 가열된다. 젯산이 이 생성된 용융 혼합물에 중화시키도록 가해진다. 상(B)은 약 60℃에서 교반하면서 상(A)에 가해진다. 균일한 혼합 후, 혼합물은 35℃ 내지 40℃로 냉각된다.

(3) 상 C: 상기 교반 혼합물에, 코카마이드프로필 베타인, 염화 세트리모늄, 폴리쿼터늄-22, 아모디메티콘에멀션, 카시아 염화 히드록시프로필트리모늄, 프로필렌 글리콜, 및 글리세린이 표 7에 기재된 것과 동일한 순서로 천천히 가해지고, 균일한 혼합까지 교반된다 (50~100rpm). 아연 피리티온 미세 입자 현탁액(ZPT FPS) 또는 ZPT 나노입자(ZPT NPs) 분산액이 교반 혼합물에 첨가된 다음, 탄산 아연 및 이산화 티타늄이 첨가된다. 혼합물은 실온으로 냉각된다. 마지막으로, 리날로올, 방향제, 및 보존제가 첨가되고, 혼합물은 매끄럽고 균일한 컨디셔너 크림을 산출하기 위해 교반된다 (약 150~160rpm).

예 8: 나노 아연 피리티온에 기초한 샴푸 제제 (조성물 E)

하나 이상의 나노-API(들)(예 6의 아연 피리티온)와 11개 미만의 탄소 사슬 길이로 이루어진 오일 성분(지방산

에스테르)을 갖는 샴푸 제제가 계획되고 표 8에 나타난 조성에 따라 제제화되었다.

표 8

성분	강도(%)	조성물(%)		
		예-4	예-5	예-6
상 A				
물	NA	적당량	적당량	적당량
카르보폴	NA	2.5	2.5	2.5
라우릴 황산 암모늄	30	10	10	10
라우릴 에테르 황산 나트륨	30	30	30	30
수산화 나트륨	18	적당량	적당량	적당량
상 B				
코코 모노에탄올아미드	NA	1	1	1
세틸 알코올	NA	0	4	0
프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트	NA	4	0.1	4
멘톨	NA	0.2	0.1	0.1
상 C				
아연 피리티온 나노 분산액/분말*	10/NA*	10	10	1*
황산 마그네슘	NA	0.5	0.5	0.5
아모디메티콘	NA	1	1	1
염화 세트리모늄	NA	1	0	0
프로필렌 글리콜	NA	1	1	1
탄산 아연	NA	1	1	1
코카마이드프로필 베타인	30	10	10	10
카시아 염화 히드록시프로필트리모늄	1	10	10	10
클로로메틸/메틸이소티아졸리논	1.51	0.05	0.05	0.05
방향제	NA	적당량	적당량	적당량
젯산	50	적당량	적당량	적당량
염화 나트륨	30	적당량	적당량	적당량

제조 방법:

(1) 상 A: 필요량의 물이 혼합 용기에 가해지고 오버헤드 교반기를 사용하여 천천히(50~55rpm) 교반된다. 카르보폴이 물에 첨가된 다음, 라우릴 황산 암모늄(ALS)과 라우릴 에테르 황산 나트륨(SLES)의 약 30% 수용액의 프리믹스(premix)가 천천히 가해진다. 혼합물은 수산화 나트륨 용액으로 중화된다.

(2) 상 B: CMEA(코카마이드모노에탄올아미드), 메탄올, 및 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트의 혼합물이 가열되어 용융된다. 생성된 용융물(melt)은 약 60°C에서 교반하면서 상(A)에 즉시 부여진다. 동일한 온도에서 약 5분 동안 교반 후, 약 35°C 내지 약 40°C로 냉각된다.

(3) 상 C: ZPT NPs(또는 대조군으로서 ZPT 분말) 분산액이 상기 교반 혼합물에 가해진다. 다음으로, 교반하면서 황산 마그네슘이 첨가된 다음, 아모디메티콘 에멀션과 프로필렌 글리콜이 첨가되고, 이어서 탄산 아연, 코카마이드프로필 베타인(30% 수용액), 카시아 염화 히드록시프로필트리모늄, 및 보존제가 표 8에 기재된 것과 동일한 순서로 첨가된다. 계속해서 교반 혼합물(150~160rpm)이 실온으로 냉각된 다음, 방향제가 첨가된다. 마지막으로, 구연산으로 pH가 조절되고 염화 나트륨에 의해 점도가 조절되며, 혼합물은 매끄럽고 윤기가 나는 샴푸를 산출하기 위해 계속해서 교반된다(최대 속도 약 150~160rpm).

나노 ZPT 분산액 대(對) 상업용 ZPT 분말의 용량 반응 곡선 (억제 영역 사용)

억제 영역(ZOI) 어세이를 실행하기 위해 아가 웰 확산(Agar well-diffusion) 방법이 채택되었다. ZOI 값은 서로 다른 확산 계수를 갖는 화합물에 대해서 변할 수 있다. ZOI는 연구중인 미생물의 성장을 억제하기 위한 API 및/또는 제제의 효력(potency)을 평가하기 위해 사용되었다. 서로 다른 API 농도에서 결정된 ZOI 값은, 서로 다른 APIs/제제의 효능 비교를 위한 용량 반응 곡선(DRCs)을 유도하기 위해 사용될 수 있다.

방법: $1-7 \times 10^6$ cfu/ml의 말라세지아 푸르푸르 배양균은, 사보우라우드 텍스트로오스 아가(SDA) 플레이트[클로람페니콜(chloramphenicol)(0.25mg/ml), 사이클로헥시미드(cycloheximide)(0.04mg/ml), 및 올리브 오일(2%)이 보

층된]에 접종하기 위해 사용되었다. 대략, 멸균 스트로를 사용하여 6mm 웰이 아가 플레이트에 생성되었다. 웰은 서로 다른 농도의 (4 ~ 64 μ g/ml) ZPT 나노입자 및 마이크로 입자(상업용으로 구매) 및/또는 대조군(각 100 μ l)이 보충되었다. 다음으로, 플레이트는 CO₂(5%) 대기 하에 30 \pm 2 $^{\circ}$ C에서 배양되었다. 42시간 또는 72시간 후, 관독이 이루어졌다. 항진균 활성(억제 영역 연구를 사용하여 측정)에 대한 입자 크기(ZPT 입자)의 영향의 일례는 도 8에서 증명되었다.

[0209] 도 8에 도시된 그래프로부터, ZPT 나노입자는, 사실상 미세 특정한(microparticulate) 상업적으로 구입된 ZPT 분말과 비교했을 때 더 큰 성장 억제를 나타내었고, 이에 따라 본 개시의 나노-ZPT 입자의 향상된 효능을 나타냄이 분명하였다.

[0210] **예 9: 항바이러스성 아시클로비어 크림 나노 제제(조성물 F)의 제조**

[0211] 나노 범위의 소구체 크기를 갖는 항바이러스성 크림은 예 4에 기술된 것과 유사한 방식으로 제조된다. 나노 범위의 소구체 크기를 갖는 아시클로비어 크림을 제조하기 위한 조성은 아래 표 9에 제공된다:

표 9

상	성분	100gm 제제를 위한 양
		조성물 B1
상 A	아시클로비어	5.0g
	프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트	3g
	경 액체 파라핀	23g
	세틸 알코올	2g
	스테아릴 알코올	3g
	세테릴 알코올과 글리코시드	2.5g
	스테아레스-2 스테아레스-21	-- --
상 B	폴리비닐 피롤리돈 K90	1g
	폴록사머 407	5g
	디 소듐 EDTA	0.05g
	폴리에틸렌 글리콜 600	7.5g
	프로필렌 글리콜	3g
	물	적당량
상 C	보존제	적당량
	산화방지제	적당량
	방향제	적당량
상 D	실리콘 유체	1.0g
	카르보폴	0.15g
	트리에탄올아민	적당량

[0213] 나노 범위의 소구체 크기를 갖는 항바이러스성 아시클로비어 크림 제제의 제조를 위한 절차

[0214] (1) 상(A)의 모든 성분들이 첨가되고, 약 70 $^{\circ}$ C 내지 약 75 $^{\circ}$ C 범위의 온도에서 용융되도록 가열된다. 아시클로비어가 첨가되고 유상에서 용해된다.

[0215] (2) 상(B)의 모든 성분들이 혼합되고 폴록사머 407이 용해될 때까지 교반된 다음 상(B)은 또한 약 70 $^{\circ}$ C 내지 약 75 $^{\circ}$ C 범위의 온도에서 계속 교반하면서 (300~350 RPM) 가열된다.

[0216] (3) 상(A)은 약 70 $^{\circ}$ C의 온도에서 계속 교반하면서 (550 RPM) 상(B)에 첨가된다.

[0217] (4) 상(C)의 성분들이 실온에서 계속 교반하면서 (700~800 RPM) 미리 형성된 에멀션에 첨가된다.

[0218] (5) 마지막으로, 카르보폴(상 D)이 첨가되고 트리에탄올아민에 의해 중화되며, 제제가 균일하고 균질하게 될 때까지 교반이 계속된다 (850 RPM).

[0219] 크림 방울 크기의 결정

[0220] 에멀션의 평균 방울 크기는 동적 광산란(DLS)(제타사이저, 모델 ZS90, 말번 인스트루먼트, 영국)에 의해 결정된다.

[0221] **예 10: 항바이러스성 펜시클로비어 에멀션 젤 나노 제제(조성물 G)의 제조**

[0222] 항바이러스성 펜시클로비어 에멀션 젤은 예 1에 기술된 것과 같이 제조된다.

[0223] 펜시클로비어 에멀션 젤의 제조를 위한 조성은 아래 표 10에서와 같이 제공된다:

표 10

성분	양(%)
상 A	
펜시클로비어	1.0
라우릴 알코올	4.3
프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트	3.3
스테아레스-2	3.3
스테아레스-21	3.3
상 B	
폴록사머	6.5
글리세린	3.0
물	적당량
상 C	
보존제	적당량
방향제	적당량
상 D	
pH 조절제	적당량

[0225] 펜시클로비어 에멀션 젤 나노-제제의 제조를 위한 절차

[0226] (1) 상 A: 43mg 라우릴 알코올, 33mg 세프솔 218, 33mg 스테아레스 2, 및 33mg 스테아레스 21을 함유하는 혼합물에 10mg 펜시클로비어가 용해된다. 이 혼합물에 폴록사머(65mg)가 첨가되고, 온도는 약 70~80°C에서 유지된다.

[0227] (2) 상 B: 수상은 30mg의 글리세린을 함유하고, 온도는 약 70°C 내지 약 80°C에서 유지된다.

[0228] (3) 상(A)은 교반하면서 (약 700rpm에서) 상(B)과 균질화되고, 약 35°C 내지 약 40°C의 온도로 냉각되어 상(C)을 얻는다.

[0229] (4) 약 500rpm에서 교반하면서 방향제와 보존제가 상(C)에 첨가되어 상(D)을 얻는다.

[0230] (5) 18%의 수산화 나트륨이 상(D)에 첨가되어 pH를 약 5.0 내지 약 6.0으로 유지한다.

[0231] (6) 서로 다른 물 희석에서 pH, 점도, 및 소구체 크기가 측정된다.

[0232] 소구체 크기의 측정

[0233] 소구체 크기는 동적 광산란(DLS) 기술을 사용하여 말번 제타사이저에 의해 측정된다. 이것은 또한 투과 전자 현미경(TEM)과 주사 전자 현미경(SEM) 연구에 의해 확인된다.

[0234] **예 11: 트리클로산 나노입자(분산액 X1 & X2)의 제조**

[0235] 입자 나노화

[0236] 필요량의 트리클로산(TCN; 평균 입자 크기 약 6000nm) 분말은 일 부분씩 1% 도큐세이트 나트륨 수용액에 교반하에 가해진다. 생성된 현탁액은 약 1300 bar 내지 약 1600 bar 압력에서 고압 균질기를 통과한다. 출력 분산액은 아이스 배스에 보관된 비커에 모이고 약 6-10회 재순환되어 대략적인 크기의 입자(200nm 내지 700nm) 분산액을 산출한다. 크기 분포는 제타사이저(말번 인스트루먼트의 ZS-90)와 주사 전자 현미경(SEM, 히타치, S-3400 N,

일본)에 의해 결정된다.

[0237] 분산액 안정화

[0238] 생성된 분산액은 카르보폴의 첨가에 이어, 수산화 나트륨으로 약 6.0 내지 약 6.5 범위의 pH로 중화시켜 안정화된다.

[0239] 예 12: 트리클로산 범용 항균성(항세균성+항진균성) 크림 나노 제제(조성물 G)의 제조

[0240] 트리클로산(예 X)의 하나 이상의 나노-API(들)와 오일 성분을 갖는 크림이 계획되고 표 11에 나타난 조성에 따라 제제화된다.

표 11

[0241]

성분	강도(%)	조성물(%)	
		조성물 G1	조성물 G2
상 A			
물	NA	적당량	적당량
카르보폴 울트레즈 20	NA	1	1
NaOH	30	0.2	0.2
상 B			
시클로펜틸 실록산	96	5	4
라우레스-4	NA	0.45	0.45
라우레스-23	NA	0.09	0.09
스테아레스-2	NA	2.46	2.46
상 C			
글리세롤	30	5	6
분산액 X1/X2	25	1(X1)	1(X2)
비타민 E	NA	0.5	0.5
비타민 B5	NA	0.5	0.5
EDTA	NA	0.05	0.05
프로필 파라벤	NA	0.3	0.3
메틸 파라벤	NA	0.03	0.03
안료	NA	적당량	적당량
방향제	NA	적당량	적당량

[0242] 제조 방법:

[0243] (1) 상 A: 필요량의 물이 혼합 용기에 가해지고 오버헤드 교반기를 사용하여 천천히(50~55rpm) 교반된다. 카르보폴이 물에 첨가되고 카르보폴이 팽창하도록 하기 위해 약 20~25분 동안 교반된다. 이 다음에 수산화 나트륨 용액을 사용하여 중화가 일어난다. 혼합물은 교반 조건 하에 천천히 가열되어 약 65℃ 내지 70℃의 온도에 이른다.

[0244] (2) 상 B: 상(B)의 성분은 혼합되고 용융되도록 가열된다. 상(B)은 약 65℃ 내지 70℃에서 교반하면서 상(A)에 첨가된다. 균일한 혼합 후, 혼합물은 약 200rpm에서 계속 교반하면서 35℃ 내지 40℃로 냉각된다.

[0245] (3) 상 C: 상기 교반 혼합물에, 방향제를 제외한 상(C)의 내용물이 하나씩 연속으로 첨가되고, 생성된 혼합물은 균일한 혼합을 보장하기 위해 약 300~400rpm에서 교반된다. 다음으로, 혼합물은 실온으로 냉각된다. 마지막으로, 방향제가 첨가되고, 혼합물은 매끄럽고 균일한 크림 제제를 산출하기 위해 교반된다 (약 300~400rpm).

[0246] 예 13: 말라세시아 푸르푸르에 대해서 아연 피리티온 활성에 대한 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트 첨가(아래 C11 지방산 에스테르)의 효과

[0247] 순수한 아연 피리티온(코피티온, 쿠마르 오거닉 프로덕츠 리미티드)을 사용하는 아연 피리티온 대(對) 서로 다른 농도의 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트(캡멀 908-P, 크로다)와의 그 조합의 생체외 시간-사멸 동역학에

의한, 활성도 비교가 증명되었다 (도 9a와 9b).

[0248] 시간-사멸 어세이는, 단독 또는 공동으로, 항균제의 효능을 평가하기 위해 사용되었고, 그 결과는 활성제 도포의 용량 및/또는 시간을 설정하는데 도움이 될 수 있다. 시간-사멸 어세이는 농도 의존성 및 시간 의존성 항균 작용 모두를 연구하기 위해 사용되었다.

[0249] **방법:** 말라세지아 푸르푸르는 7×10^7 세포/ml의 접종원 농도(inoculum concentration)에서 사보우라우드 텍스트 로오스 브로스(SDB)에 현탁되었다. 세포는 새로이 성장하는(3~7일자) 플레이트에서 채취되고, 세포 현탁액은 세포 응집물(cell clump)을 가능한 한 많이 제거하기 위해 소용돌이 운동이 이루어졌다. 멸균 배지는 클로람페니콜(0.25mg/ml), 사이클로헥시미드(0.04mg/ml), 및 올리브 오일(2%)이 보충되었다. 다음으로 배지는 서로 다른 농도의 캡멀 908-P(0%, 1%, 3%, 5%, 및 9%)를 갖는 적절한 농도의 {SDB를 사용하는 두 배 연속 희석(serial dilution)} 변형되지 않은 아연 피리티온 API($10\mu\text{g/ml}$ 와 $50\mu\text{g/ml}$)로 보충되었다. 배양균은 CO₂ 인큐베이터에서 34°C에 튜브 회전기(tube rotator) 상에서 배양되었다.

[0250] 서로 다른 시점에서, 집락 형성 단위(colony forming units)(CFU)를 측정하기 위해, 말라세지아 배양균의 분액($50\mu\text{l}$)은 SDBT 배지(0.1% 트리톤 X-100을 함유하는 SDB)로 연속 희석되었고 SDA 플레이트 상에 배양되었다. 플레이트는 CO₂ 인큐베이터에서 3일 동안 34°C에서 배양된다. 생존 가능한 집락의 개수가 계산되고, CFU/ml로 변환된다. 서로 다른 농도의 캡멀 908-P를 갖는 아연 피리티온 분말을 사용하는 시간 사멸 연구의 결과가 표 12와 13에 나타나고, 도 9a와 9b에 도시된다.

[0251] 어세이의 결과는, 말라세지아 푸르푸르에 대한 아연 피리티온의 항균 활성은 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트 (캡멀 908-P)의 농도가 증가하면 효력이 강화되는 것을 보여주었다.

표 12

[0252]

시간 (hrs)	서로 다른 캡멀 908-P 농도를 갖는 $10\mu\text{g/ml}$ 의 ZPT 농도에서 말라세지아 푸르푸르의 로그 CFU 카운트			
	Capmul 908-P (nil)	Capmul 908-P ($30\mu\text{g/ml}$)	Capmul 908-P ($50\mu\text{g/ml}$)	Capmul 908-P ($90\mu\text{g/ml}$)
6	6.56	6.50	6.37	6.33
24	6.13	5.94	5.57	5.55
48	5.27	5.06	4.80	4.77

표 13

[0253]

시간 (h)	서로 다른 캡멀 908-P 농도를 갖는 $50\mu\text{g/ml}$ 의 ZPT 농도에서 말라세지아 푸르푸르의 로그 CFU 카운트			
	Capmul 908-P (nil)	Capmul 908-P ($30\mu\text{g/ml}$)	Capmul 908-P ($50\mu\text{g/ml}$)	Capmul 908-P ($90\mu\text{g/ml}$)
6	6.43	6.06	5.94	5.52
24	5.39	4.69	4.62	3.63
48	3.92	3.25	3.04	2.08

[0254] **예 14: C<11을 갖는 나노 조성물과 C>10을 갖는 비-나노 조성물의 비교 효능**

[0255] 본 개시의 효능을 실증하기 위해서, 비교 연구가 행해지고, 여기서 진균성 억제력을 보여주기 위해 생체의 돼지 피부 모델이 사용된다. 방금 절단된 돼지의 귀 피부가 채취되고, 10mg의 각 제제가 일정 시간 동안 4cm의 영역에 도포된다. 도포된 여러 제제는 다음과 같다:

- [0256] a) C>10 지방산/에스테르를 갖는 비-나노 제제.
- [0257] b) C<11 지방산/에스테르를 갖는 나노-제제 또는 본 개시의 에머젤(emugel) 제제.
- [0258] c) C<11 지방산 또는 에스테르를 갖지 않는 나노-제제.

[0259] 도 10에 그래프를 사용하여 도시된 바와 같이, 결과는, C>10 FAs/에스테르를 갖는 비-나노 제제와 비교해서, <C11 약품(세프솔)을 함유하고 C>10 FAs/에스테르를 함유하지 않는 '본 개시의 에머젤 제제'에 의한 고 비율의

진균성 억제를 보여준다. 이러한 생체의 진균성 억제에는, >C10 FAs/에스테르를 갖는 성분을 함유하지 않는 나노-제제에서 C<11 약품의 첨가 중요성을 추가 입증한다.

[0260] 이러한 특징 모두, 즉, C11 약품의 존재와 C>10 FAs/에스테르를 갖지 않는 성분의 부재는, 2% 케토코나졸을 갖는 효과적인 국소 항진균성 제제를 제제화하는데 상당히 큰 역할을 수행한다.

[0261] **예 15: 여드름 치료를 위한 베시플록사신을 함유한 리브-온 에머젤 나노 조성물**

[0262] 플루오로퀴놀론은 심각한 세균성 감염 치료에 중요한 역할을 수행하는 광역 항생물질(antibiotics){그램-음성(gram-negative) 및 그램-양성(gram-positive) 세균}이다. 리브-온 에머젤 시스템(leave-on emugel system)으로서 얼굴 또는 신체를 위한 항여드름제의 조성은 아래 기술된다:

표 14

성분	% 사용
상 A	
베시플록사신.HCl	1.0
프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트	5.0
세틸 알코올	1.0
PEG 2 스테아릴 에테르	2.0
PEG 21 스테아릴 에테르	2.0
폴록사머 407	7.0
상 B	
프로필렌 글리콜	3.0
물	적당량 내지 100.0
상 C	
아크릴레이트 C-10-30 알킬 아크릴레이트 교차중합체	0.1
상 D	
산화방지제	0.1
보존제	0.5
상 E	
pH 조절제	적당량 내지 pH 5~6

[0264] **제조 방법:**

- [0265] 1) 상 A 성분들은 유리 비커에서 함께 혼합되고 60~70℃까지 가열된다.
- [0266] 2) 상 B 성분들은 유리 비커에서 함께 혼합되고 60~70℃까지 가열된다.
- [0267] 3) 상(A)은 500rpm에서 계속 교반하면서 상(B)에 천천히 가해진다.
- [0268] 4) 생성된 에멀션은 500rpm에서 계속 교반하면서 40℃까지 냉각된다.
- [0269] 5) 상(C)은 700rpm에서 계속 교반하면서 에멀션에 첨가된다.
- [0270] 6) 상(D)이 혼합되고 700rpm에서 계속 교반하면서 에멀션에 첨가된다.
- [0271] 7) 마지막으로, 제제의 pH는 상(E)으로 조절된다.

[0272] **예 16: 여드름 치료를 위한 베시플록사신-아다팔렌 조합을 구비한 리브-온 에머젤 조성물**

[0273] 베시플록사신과 아다팔렌을 포함하는 리브-온 에머젤 시스템으로서 얼굴 또는 신체를 위한 항여드름제의 조성은 아래 기술된다:

표 15

[0274]

성분	% 사용
상 A	
베시플록사신.HCl	1.0
아다팔렌	0.1
프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트	5.0
세틸 알코올	1.0
PEG 2 스테아릴 에테르	2.0
PEG 21 스테아릴 에테르	2.0
비타민 E 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트	2.0
폴록사머 407	7.0
상 B	
프로필렌 글리콜	3.0
물	적당량 내지 100.0
상 C	
산화방지제	0.1
보존제	0.5
상 D	
pH 조절제	적당량 내지 pH 5~6

[0275]

제조 방법:

[0276]

1) 상 A 성분들은 유리 비커에서 함께 혼합되고 60~70℃까지 가열된다.

[0277]

2) 상 B 성분들은 유리 비커에서 함께 혼합되고 60~70℃까지 가열된다.

[0278]

3) 상(A)은 500rpm에서 계속 교반하면서 상(B)에 천천히 가해진다.

[0279]

4) 생성된 에멀션은 500rpm에서 계속 교반하면서 40℃까지 냉각된다.

[0280]

5) 상 C 성분들은 함께 혼합되고 700rpm에서 계속 교반하면서 에멀션에 첨가된다.

[0281]

6) 마지막으로, 제제의 pH는 상(D)으로 조절된다.

[0282]

예 17: 케토코나졸과 피록톤 올라민의 조합

[0283]

케토코나졸과 피록톤 올라민의 조합을 갖는 조성은 아래의 표에 설명된다:

표 16

[0284]

성분	% 사용
상 A	
KTZ	2.0%
피록톤 올라민	0.1%
라우릴 알코올	3.3%
카프로일 90	3.3%
스테아레스 2	3.3%
스테아레스 21	3.3%
상 B	
폴록사머 407	7.0%
프로필렌 글리콜	3.0%
물	74.1%
상 C	
산화방지제	0.1%
보존제	0.5%
상 D	
pH 조절제	적당량

[0285] **제조 방법:**

- [0286] 1) 상 A: 33mg 라우릴 알코올, 33mg 카프릴 90, 33mg 스테아레스 2, 및 33mg 스테아레스 21을 함유하는 혼합물에 20mg 케토코나졸과 1.0mg 피록톤 올라민이 용해된다. 이 혼합물에 폴록사머(70mg)가 첨가되고, 온도는 약 70~80℃에서 유지된다.
- [0287] 2) 상 B: 수상은 30mg의 프로필렌 글리콜을 함유하고, 온도는 약 70℃ 내지 약 80℃에서 유지된다.
- [0288] 3) 상(A)은 교반하면서 (약 700rpm에서) 상(B)과 균질화되고, 약 35℃ 내지 약 40℃의 온도로 냉각되어 상(C)을 얻는다.
- [0289] 4) 약 500rpm에서 교반하면서 산화방지제와 보존제가 상(C)에 첨가되어 상(D)을 얻는다.
- [0290] 5) 구연산이 상(D)에 첨가되어 pH를 약 5.0 내지 약 6.0으로 유지한다.

[0291] **예 18: 케토코나졸(KTZ)과 살리실산의 조합**

[0292] 케토코나졸과 살리실산의 조합을 갖는 조성이 아래의 표에 기술된다:

표 17

성분	% 사용
상 A	
KTZ	2.0%
살리실산	0.5%
라우릴 알코올	3.3%
카프로일 90	3.3%
스테아레스 2	3.3%
스테아레스 21	3.3%
상 B	
폴록사머 407	7.0%
프로필렌 글리콜	3.0%
물	73.7%
상 C	
산화방지제	0.1%
보존제	0.5%
상 D	
pH 조절제	적당량

[0294] **제조 방법:**

- [0295] 1) 상 A: 33mg 라우릴 알코올, 33mg 카프릴 90, 33mg 스테아레스 2, 및 33mg 스테아레스 21을 함유하는 혼합물에 20mg 케토코나졸과 5.0mg 살리실산이 용해된다. 이 혼합물에 폴록사머(70mg)가 첨가되고, 온도는 약 70~80℃에서 유지된다.
- [0296] 2) 상 B: 수상은 30mg의 프로필렌 글리콜을 함유하고, 온도는 약 70℃ 내지 약 80℃에서 유지된다.
- [0297] 3) 상(A)은 혼합물을 약 700rpm에서 교반하면서 상(B)과 균질화되고, 약 35℃ ~ 40℃의 온도로 냉각되어 상(C)을 얻는다.
- [0298] 4) 약 500rpm에서 교반하면서 산화방지제와 보존제가 상(C)에 첨가되어 상(D)을 얻는다.
- [0299] 5) 수산화 나트륨이 상(D)에 첨가되어 pH를 약 5.0 ~ 약 6.0으로 유지한다.

도면

도면1a

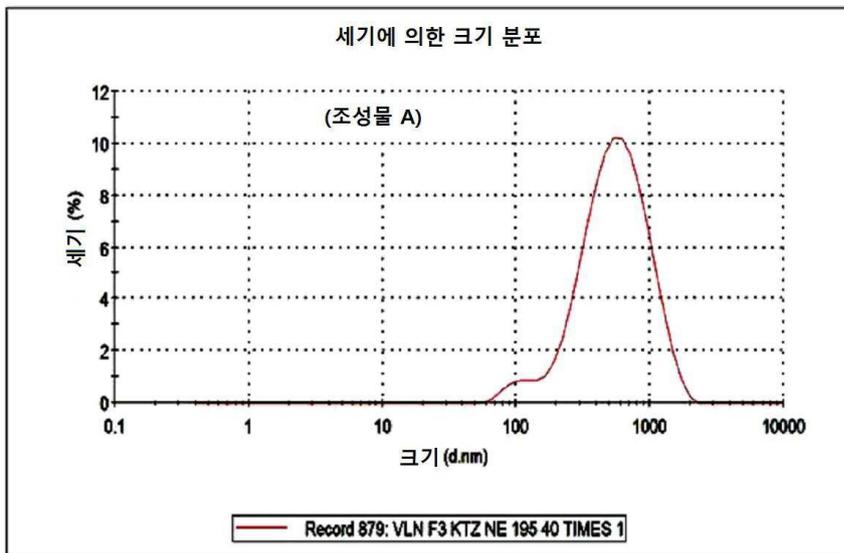
시스템

온도 (°C): 25.0	사용된 시간 (s): 60
계수율 (kcps): 253.5	측정 위치 (mm): 4.65
세포 기술 : 1회용 사이징 큐벳	감쇠기 : 9

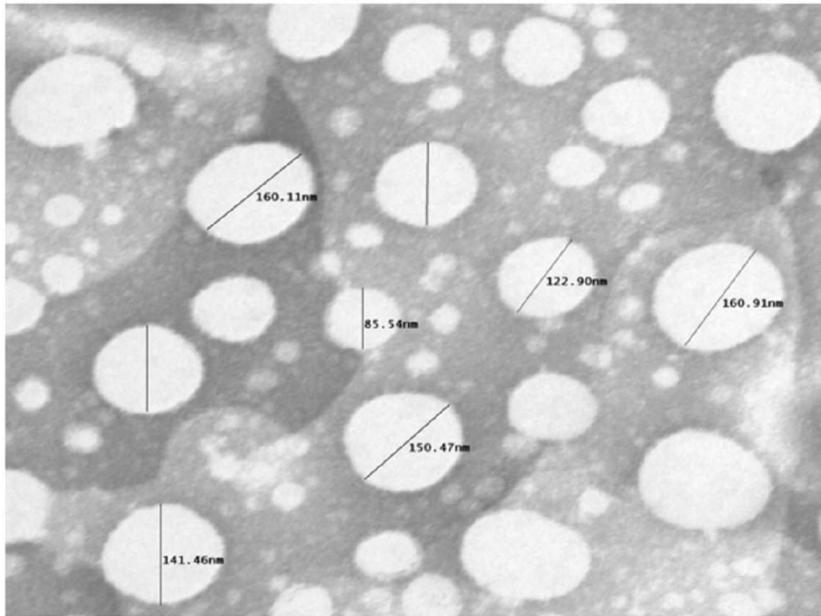
결과

	크기 (d.nm):	% 세기	폭 (d.nm..
Z-평균 (d.nm): 453.3	피크 1: 621.8	96.7	329.1
PdI: 0.269	피크 2: 99.48	3.3	17.69
절편: 0.751	피크 3: 0.000	0.0	0.000

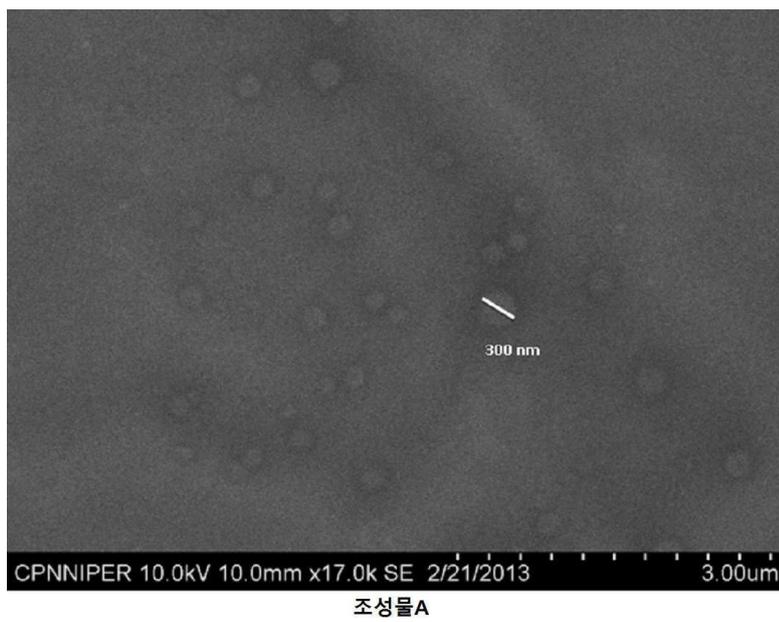
결과의 품질: **Good**



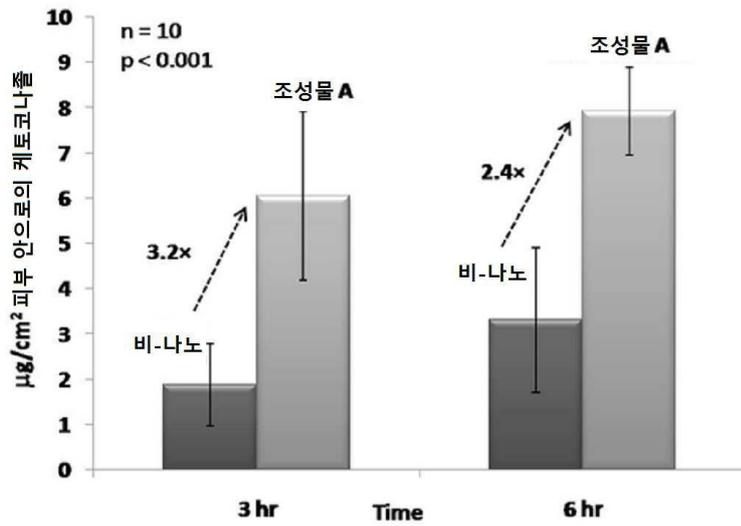
도면1b



도면1c

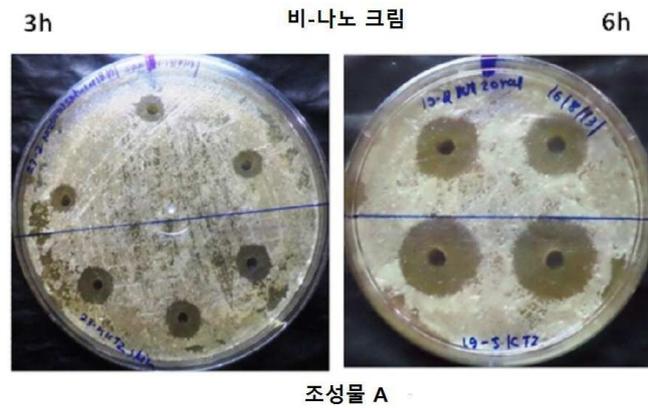


도면2



도면3

프란츠 어세이에서 서로 다른 시점에 피부 안에 침착된 약물을 갖는 변형 ZIB



도면4a

	크기 (r.nm):	% 세기	폭 (r.nm):
Z-평균 (r.nm): 127.1	피크 1: 182.9	94.7	95.05
Pdl: 0.291	피크 2: 31.17	5.3	7.747
절편: 0.674	피크 3: 0.000	0.0	0.000
결과의 품질: Good			



도면4b

	크기 (r.nm):	% 세기	폭 (r.nm):
Z-평균: 490.1	피크 1: 483.1	100.0	80.56
PdI: 0.252	피크 2: 0.000	0.0	0.000
절편: 0.862	피크 3: 0.000	0.0	0.000

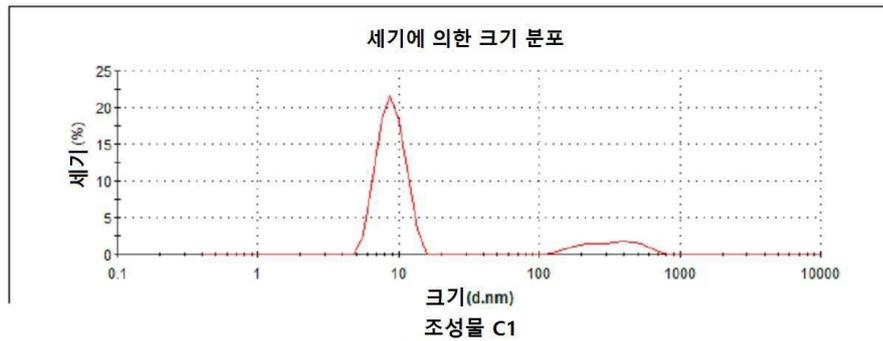
결과의 품질: **Good**



도면5a

	크기 (d.nm):	% 세기	폭 (d.nm):
Z-평균: 67.63	피크 1: 8.964	85.2	1.893
PdI: 0.271	피크 2: 342.2	14.8	142.5
절편: 0.990	피크 3: 0.000	0.0	0.000

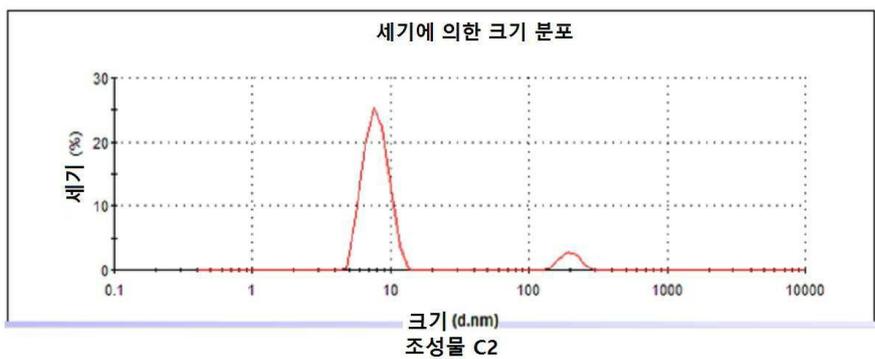
결과의 품질: **Refer to quality report**



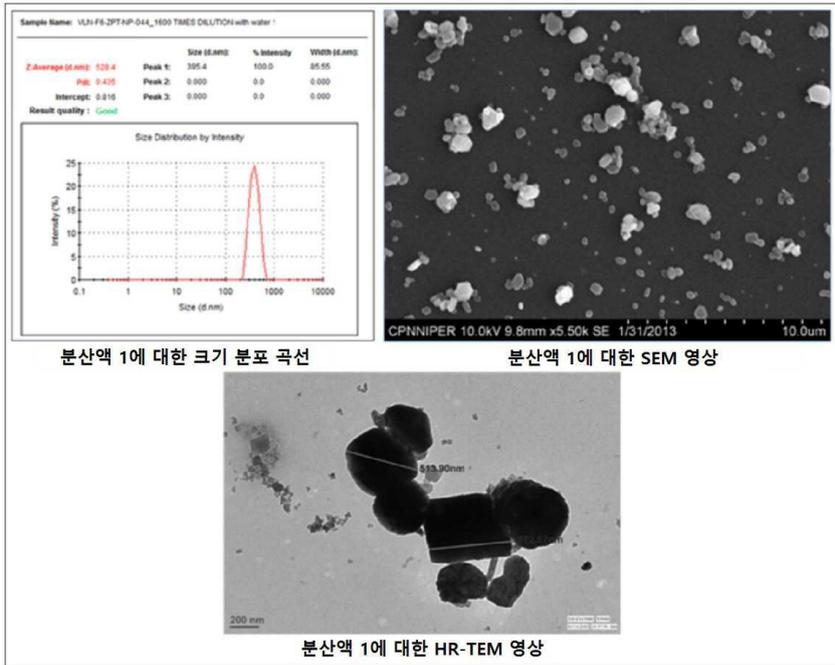
도면5b

	크기 (d.nm):	% 세기	폭 (d.nm):
Z-평균 (d.nm): 75.23	피크 1: 7.944	92.0	1.534
PdI: 0.242	피크 2: 199.4	8.0	29.62
절편: 0.983	피크 3: 0.000	0.0	0.000

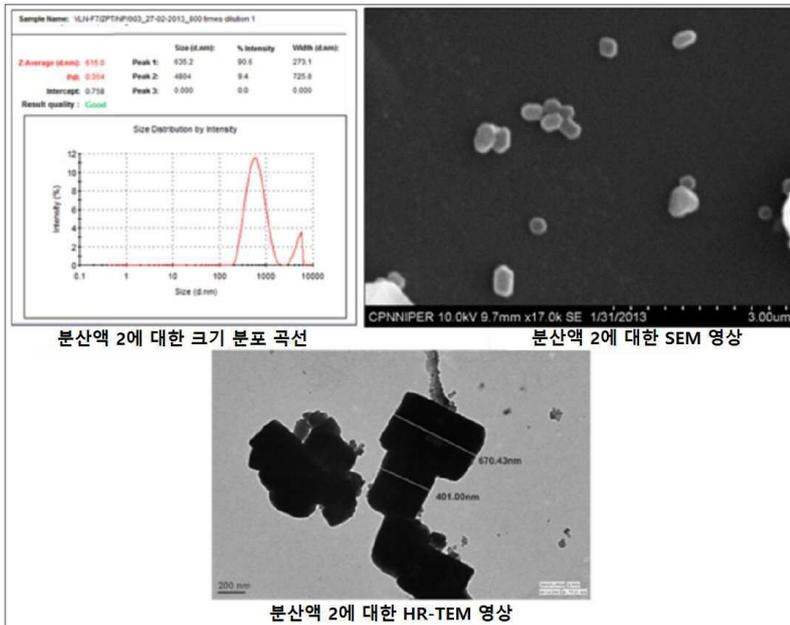
결과의 품질: **Refer to quality report**



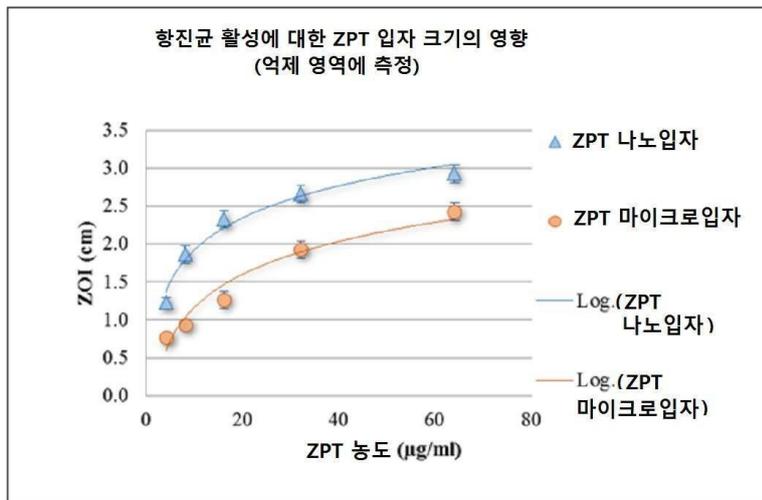
도면6



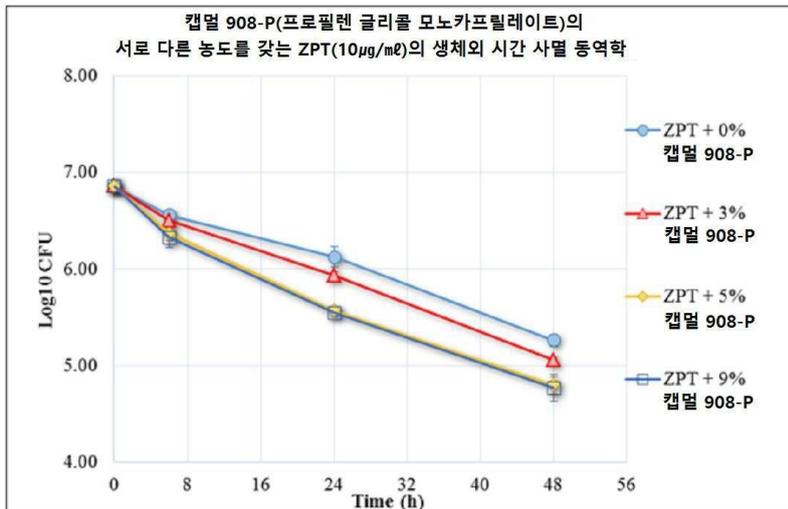
도면7



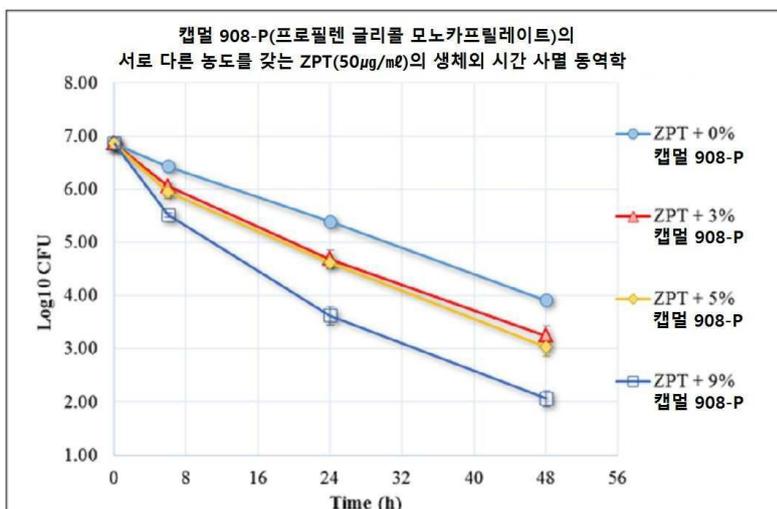
도면8



도면9a



도면9b



도면10

